

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

AMIODARONE CLORIDRATO BIOINDUSTRIA LIM

150mg/3ml , rastvor za injekciju/infuziju

amiodaron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula (3 mL rastvora za injekciju/infuziju) sadrži: 150 mg amiodaron hidrohlorida.

Pomoćne supstance sa potvrđenim djelovanjem: 60,6 mg benzil alkohola u jednoj ampuli.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju/infuziju za intravensku upotrebu.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek je indikovao za liječenje ozbiljnih poremećaja srčanog ritma, kada nije moguća oralna primjena i to naročito kod:

- atrijalne aritmije sa 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 tokom 24 sata, pri čemu se brzina infuzije prilagođava na osnovu kliničkog odgovora (vidjeti dio 4.4).

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

Prelaz sa intravenske na oralnu primjenu

Čim je postignut primjereni odgovor na liječenje, potrebno je istovremeno započeti i oralnu primjenu lijeka u uobičajenoj udarnoj dozi (tj. 200 mg tri puta dnevno). S primjenom Amiodarone Cloridrato Bioindustria LIM potrebno je tada postepeno prestati.

Pedijatrijska populacija

Bezbjednost i efikasnost primjene amiodarona u djece nije utvđena. Zbog toga se primjena kod djece ne preporučuje.

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

Zbog prisutnosti benzil alkohola, intravenska primjena amiodarona je kontraindikovana kod 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 drugačijeg doziranja za ovu grupu bolesnika, starije osobe mogu biti osjetljivije na bradikardiju i poremećaje provođenja u slučaju primjene prevelike doze. Posebnu je pažnju potrebno obratiti na praćenje funkcije štitne žlijezde (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.

Amiodarone Cloridrato Bioindustria LIM potrebno je razrijediti prije primjene, i to isključivo u otopini 5%-tne glukoze.

Amiodarone Cloridrato Bioindustria LIM može se davati samo ako postoje uslovi za provođenje srčanog nadzora, defibrilacije i srčane stimulacije.

Amiodarone Cloridrato Bioindustria LIM 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, preporučuje se primjena putem intravenske infuzije.

Za informacije o inkompatibilnosti vidjeti dio 6.2.

4.3 Kontraindikacije

- sinusna bradikardija i sinoatrijalni blok. Kod bolesnika s teškim poremećajima sprovodljivosti srca (atrijoventrikularni blok visokog stepena, bifascikularni ili trifascikularni blok) ili bolesti sinusnog čvora, lijek Amiodarone Cloridrato Bioindustria LIM se smije primijeniti samo u kombinaciji s elektrostimulatorom.

- dokazi o disfunkciji štitne žlijezde ili disfunkcija štitne žlijezde u anamnezi. Gdje je primjereno, potrebno je prije liječenja u svih bolesnika napraviti funkcijske testove štitne žlijezde.

- teška respiratorna insuficijencija, cirkulatorni kolaps ili teška arterijska hipotenzija; hipotenzija, insuficijencija srca i kardiomiopatija

- poznata preosjetljivost na jod, amiodaron, ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

- primjena s lijekovima koji mogu da izazovu "torsades de pointes" je kontraindikovana (vidjeti dio 4.5).

- zbog sadržaja benzil alkohola u sastavu Amiodarone Cloridrato Bioindustria LIM je kontraindikovan kod 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 upotrebi lijeka

Amiodarone Cloridrato Bioindustria LIM sadrži benzil alkohol kao pomoćnu supstancu. Benzil alkohol može izazvati toksične i alergijske reakcije u novorođenčadi i djece do 3 godine. Ne smije se davati nedonoščadi ili novorođenčadi.

Amiodarone Cloridrato Bioindustria LIM smije se primjenjivati samo u jedinicama posebne njege, pod stalnim nadzorom (EKG i krvni pritisak).

Primjena putem intravenske infuzije preferira se u odnosu na bolus zbog hemodinamskog efekta koji se ponekad javlja s brzim ubrizgavanjem (vidjeti dio 4.8). Cirkulatorni kolaps može izazvati prebrza primjena ili predoziranje (kod 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, preporučuje 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, Amiodarone Cloridrato Bioindustria LIM može smanjiti veličinu kapi te je, po potrebi, potrebno prilagoditi brzinu infuzije.

Anestezija (vidjeti dio 4.5)

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

Srčani poremećaji

Potrebna je pojačana oprez kod bolesnika s hipotenzijom i dekompenzovanom kardiomiopatijom te teškom srčanom isuficijencijom (vidjeti dio 4.3).

Amiodaron ima nizak proaritmogeni efekat. Zabilježene su pojave novih aritmija ili pogoršanje liječenih aritmija, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Važno je, ali teško, razlikovati nedovoljnu efikasnost lijeka od proaritmogenog efekta, neovisno o tome je li to povezano s pogoršanjem stanja srca ili nije. Proaritmogeni efekat, generalno, nastaje u sklopu interakcija lijekova 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, naročito kod starijih bolesnika ili tokom liječenja digitalisom. U tim okolnostima, potrebno je prekinuti liječenje s Amiodarone Cloridrato Bioindustria LIM. Ako je neophodno, mogu se dati beta-agonisti ili glukagon. Zbog dugog poluvremena eliminacije amiodarona, u slučaju teške i simptomatske bradikardije potrebno je razmotriti ugradnju elektrostimulatora.

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

Teška bradikardija i srčani blok

Zabilježeni su slučajevi teške, potencijalno po život opasne, bradikardije i srčanog bloka kad se amiodaron primjenjivao istovremeno sa sofosbuvvirom. Bradikardija se uglavnom pojavljuje unutar nekoliko sati do nekoliko dana. Zapaženi su i slučajevi kasnijeg nastupa bradikardije, ali uglavnom u razdoblju do 2 sedmice nakon početka liječenja infekcije virusom hepatitisa C (HCV).

Kod bolesnika koji primaju kombinacijske režime sa sofosbuvvirom, amiodaron se smije primjenjivati samo u slučajevima kada se drugi alternativni antiaritmici ne podnose ili su kontraindikovani.

Ako se istovremena primjena amiodarona smatra neophodnom, preporučuju se kardiološki nadzor i hospitalizacija tokom 48 sati istovremene primjene, nakon čega je tokom prve 2 sedmice liječenja potrebno svakodnevno ambulantno praćenje ili samopraćenje srčane frekvence.

Zbog dugog poluvremena eliminacije amiodarona, kardiološki nadzor opisan u tekstu iznad treba takođe provesti kod bolesnika koji su prekinuli uzimanje amiodarona unutar nekoliko posljednjih mjeseci, a započet će terapiju sa režimima koji sadrže sofosbuvvir.

Potrebno je upozoriti bolesnike, koji se liječe ovim režimima koji sadrže sofosbuvir na simptome bradikardije i srčanog bloka te ih treba savjetovati da u slučaju nastanka simptoma potraže hitnu medicinsku pomoć.

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

U retrospektivnim ispitivanjima, upotreba 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 identifikovan 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)

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

Amiodaron sadrži jod te tako može interferirati s apsorpcijom radioaktivno označenog joda. Međutim, testovi funkcije štitnjače (slobodni T3, slobodni T4, TSH_{US}) mogu se sprovesti nesmetano. Amiodaron inhibira perifernu konverziju levotiroksina (T4) u trijodtironin (T3) te može uzrokovati izolovane biohemijske promjene (porast slobodnog T4 u serumu, s tim da je vrijednost slobodnog T3 lagano smanjena ili čak normalna) kod klinički eutiroidnih bolesnika. U takvim slučajevima nema razloga za prekid terapije amiodaronom, ako nema kliničkog ili dodatnog biološkog (TSH_{US}) dokaza o bolesti štitnjače.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji (vidjeti dio 4.8)

S intravenskom primjenom amiodarona zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi intersticijalnog pneumonitisa. Pri sumnji na tu dijagnozu potrebno je napraviti rendgen pluća. Liječenje amiodaronom treba ponovno procijeniti jer se intersticijalni pneumonitis generalno povlači nakon ranog prekida uzimanja amiodarona te treba razmotriti primjenu liječenja kortikosteroidima (vidjeti dio 4.8). Klinički simptomi uglavnom nestaju unutar nekoliko sedmica, uz polagano radiološko poboljšanje i poboljšanje funkcije pluća. Uprkos prekidu davanja Amiodarone Cloridrato Bioindustria LIM, stanje nekih bolesnika može se pogoršati. Zabilježeni su smrtni slučajevi plućne toksičnosti.

Zapaženi su vrlo rijetki slučajevi teških respiratornih komplikacija, ponekad sa smrtnim ishodom, naročito u periodu odmah nakon operacije (akutni respiratorni distress sindrom odraslih); uticaj na to može imati moguća interakcija s visokom koncentracijom kiseonika (vidjeti dio 4.5 i 4.8).

Poremećaji jetre i žuči

Odmah nakon početka te dalje redovno tokom primjene amiodarona, preporučuje se pažljivo praćenje testova jetrene funkcije (transaminaze). Mogu se javiti akutni poremećaji jetre (uključujući tešku hepatocelularnu insuficijenciju ili zatajenje jetre, koje ponekad može biti sa smrtnim ishodom) i hronični 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 nivoa transaminaza pređe trostruku vrijednost u odnosu na normalan raspon. Klinički i biološki znakovi hroničnih poremećaja jetre zbog oralne primjene amiodarona mogu biti blagi (hepatomegalija, povećanje nivoa 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 na nivou oka (vidjeti dio 4.8)

U slučaju zamućenja vida ili oslabljenog vida potrebno je odmah obaviti kompletan oftalmološki pregled, uključujući pregled očnog dna. 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 istovremena primjena amiodarona sa sljedećim lijekovima: beta blokatori, inhibitori kalcijumskih kanala koji smanjuju srčanu frekvenciju (verapamil, diltiazem), stimulirajući laksativi koji mogu uzrokovati hipokalijemiju.

Povišenje nivoa flekainida u plazmi zabilježeno je tokom istovremene primjene sa amiodaronom. Shodno tome, potrebno je smanjiti dozu flekainida i bolesnika pažljivo pratiti.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Benzil alkohol

-Benzil alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

-Primjena lijekova koji sadrže benzil alkohol u novorođenčadi ili nedonoščadi bila je povezana sa smrtonosnim "sindromom dahtanja" (simptomi uključuju brzi nastanak sindroma gušenja, hipotenziju, bradikardiju i kardiovaskularni kolaps).

-Kod male djece postoji povećan rizik zbog akumulacije.

-S obzirom na to da benzil alkohol može proći placentnu barijeru, lijek treba s oprezom primjenjivati u trudnoći.

-Veliki volumeni trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, posbno kod osoba s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega zbog rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

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

Lijekovi koji mogu produžiti QT interval i indukovati „Torsades de Pointes“:

Kombinovano liječenje sa sljedećim lijekovima koji produžuju QT interval je kontraindikovano (vidjeti dio 4.3) zbog povećanog rizika od „torsades de pointes“:

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

Lijekovi koji produžuju QT interval

Istovremena primjena amiodarona s lijekovima za koje je poznato da produžuju QT interval mora biti zasnovana 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 produženja QT intervala kod bolesnika.

Fluorohinoloni

Zabilježeni su rijetki slučajevi produženja QTc intervala, sa ili bez „torsades de pointes“, u bolesnika koji uzimaju amiodaron s fluorohinolonima. Potrebno je izbjegavati istovremenu

primjenu amiodarona s fluorohinolonima (istovremena primjena s moksifloksacinom je kontraindikovana, vidjeti gore).

Lijekovi koji usporavaju rad srca i uzrokuju poremećaje automatizma ili spovodljivosti srca

Ne preporučuje se istovremena terapija sa sljedećim lijekovima:

- beta blokatori i određeni inhibitori kalcijumskih kanala (diltiazem, verapamil); može se javiti pojačanje negativnih hronotropnih osobina i efekat usporavanja sprovodljivosti

Lijekovi koji mogu da izazovu hipokalijemiju

Ne preporučuje se istovremena terapija sa sljedećim lijekovima:

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

Povećani oprez potreban je pri istovremenoj terapiji sa sljedećim lijekovima koji, takođe, 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 primjeniti magnezijum intravenski.

Opšta anestezija

Savjetuje se oprez kod bolesnika koji se podvrgavaju opštoj anesteziji, ili primaju visoke doze liječenja kiseonikom.

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

Zabilježeno je nekoliko slučajeva akutnog respiratornog distress sindroma odraslih, ponekad sa smrtnim ishodom, najčešće odmah nakon operacije. Na to može uticati moguća interakcija s visokom koncentracijom kiseonika.

Uticaj amiodarona na druge lijekove

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

Zbog dugog poluvremena eliminacije amiodarona, interakcije se mogu zapaziti po nekoliko mjeseci nakon prestanka terapije amiodaronom.

Lijekovi koji se metabolišu putem P-glikoproteina (P-gp)

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

Digoksin

Primjena amiodarona kod pacijenata koji su na digoksinu može dovesti do povećanja koncentracije digoksina u plazmi, te na taj način ubrzati pojavu simptoma i znakova povezanih s visokim koncentracijama digoksina u krvi. Preporučuje se praćenje nivoa digoksina u plazmi, EKG i praćenje kliničkih znakova toksičnosti digoksina. Možda će biti potrebno prilagoditi dozu digoksina. Takođe je moguć sinergistički učinak na srčanu frekvenciju i atrioventrikularno sprovođenje.

Dabigatran

Potreban je oprez pri istovremenoj 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 metabolišu putem CYP 2C9

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

Varfarin

Istovremena terapija s amiodaronom može pojačati efekat varfarina i povećati rizik od krvarenja. Preporučuje se češća kontrola protrombinskog vremena i INR-a, te prilagođavanje doze oralnog antikoagulansa, tokom i nakon prestanka liječenja amiodaronom.

Fenitoin

Istovremena 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 koncentraciju fenitoina u plazmi.

Lijekovi koji se metabolišu putem CYP 2D6

Flekainid

S obzirom da se flekainid uglavnom metaboliše pomoću CYP 2D6, inhibicijom tog izoenzima, amiodaron može povećati koncentraciju flekainida u plazmi. Savjet je da se doza flekainida smanji za 50% i da se bolesnici pažljivo prate zbog neželjenih dejstava. U takvim se okolnostima snažno preporučuje praćenje koncentracije flekainida u plazmi.

Lijekovi koji se metabolišu s pomoću citohroma P450 3A4

Kada se ti lijekovi primjenjuju istovremeno s amiodaronom, inhibitorom CYP 3A4, to može rezultirati većim koncentracijama ovih lijekova u plazmi, što može dovesti do mogućeg povećanja njihove toksičnosti:

- ciklosporin: pri istovremenoj primjeni, koncentracija 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 istovremenom 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 istovremeno s amiodaronom.
- ostali lijekovi koji se metabolišu pomoću citohroma P450 3A4: primjeri takvih lijekova su lidokain, takrolimus, sildenafil, fentanil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin i kolhicin.

Interakcije sa supstratima drugih CYP 450 izoenzima

In vitro ispitivanja pokazuju da amiodaron takođe ima potencijal inhibicije CYP 1A2, CYP 2C19 i CYP 2D6 izoenzima posredstvom svoga glavnog metabolita. Pri istovremenoj primjeni očekuje se da amiodaron povećava koncentraciju u plazmi lijekova čiji metabolizam zavisi o CYP 1A2, CYP 2C19 i CYP 2D6.

Uticaj drugih lijekova na amiodaron

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

Preporučuje se izbjegavati inhibitore CYP 3A4 (npr. sok od grejpfurta i određene lijekove) tokom terapije amiodaronom.

Ostale interakcije s amiodaronom (vidjeti dio 4.4.)

Istovremena primjena amiodarona sa režimima koji sadrže sofosbuvir može dovesti do ozbiljne simptomatske bradikardije.

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

4.6 Primjena u periodu trudnoće i dojenja

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni amiodarona tokom trudnoće da bi se procijenila moguća toksičnost. Međutim, zbog dejstva na štitnu žlijezdu fetusa, amiodaron je kontraindikovan tokom trudnoće, osim u izuzetnim okolnostima.

Dojenje

Amiodaron se izlučuje u majčino mlijeko u značajnoj količini, te je dojenje kontraindikovano tokom terapije amiodaronom.

4.7 Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Nije značajno.

4.8 Neželjena dejstva

Sljedeće neželjene reakcije su klasifikovane prema MedRA klasifikaciji sistema organa i prema učestalosti i to kao: vrlo česte ($\geq 1/10$), česte ($\geq 1/100$ do $<1/10$), povremene ($\geq 1/1,000$ do $<1/100$), rijetke ($\geq 1/10,000$ do $<1/1,000$), vrlo rijetke ($<1/10,000$), nepoznata učestalost (učestalost ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)

MedRA klasifikacija organskih sistema	Često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema			neutropenija, agranulocitoza, granulom koštane srži ¹
Srčani poremećaji	bradikardija (uglavnom umjerena)	izražena bradikardija, sinusni zastoj koji zahtijeva prekid u zimanja amiodarona ² nastup ili pogoršanje aritmije, ponekad praćeno srčanim zastojem (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).	Torsade de pointes (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5)
Endokrini poremećaji		Sindrom neodgovarajućeg lučenja antidiuretskog hormona (SIADH)	hipertireoza (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji na nivou oka			optička neuropatija/optički neuritis uz moguću progresiju do sljepoće (vidjeti dio 4.4).

GIT poremećaji		mučnina	pankreatitis (akutni)
Opšti 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		izoliovani porast vrijednosti serumskih transaminaza ³ , akutni jetreni poremećaji s povišenim vrijednostima transaminaza u serumu i/ili žuticom, uključujući zatajenje jetre, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4)	
Poremećaji imunog sistema		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 sistema i vezivnog tkiva			bol u leđima
Poremećaji nervnog sistema		benigna intrakranijalna hipertenzija (pseudo tumor mozga), glavobolja	
Psijhijatrijski poremećaji			delirijum(uključujući konfuziju), halucinacije
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki			smanjen libido

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji		Intersticijalni pneumonitis ili fibroza, ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4), teške respiratorne komplikacije (sindrom akutnog respiratornog distresa odraslih), ponekad sa smrtnim ishodom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5), bronhospazam i/ili apneja u slučaju teške respiratorne insuficijencije, posebno kod astmatičara.	
Poremećaji na nivou 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)
Vaskularni poremećaji	pad krvnog pritiska, uglavnom umjeren i prolazan ⁴	naleti vrućine	

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

² Posebno kod 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, posebno nakon predoziranja ili prebrzog ubrizgavanja

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

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

Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

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", cirkulatornog kolapsa i oštećenja jetre.

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

Takođe mogu da se javi napadi ventrikularnih tahikardija koji spontano prolaze. S obzirom na farmakokinetiku amiodarona, preporučuje se primjeren i produženi nadzor bolesnika, posebno kardiološkog stanja.

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1 Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiaritmici, grupa III
ATC kod: C01BD01

Mehanizam djelovanja

Amiodaron je lijek za liječenje tahiaritmija i ima složeno farmakološko djelovanje. Ima antiadrenergičke učinke (djelomični alfa i beta blokator). Ima hemodinamičke efekte (povećani protok krvi i sistemska/koronarna vazodilatacija). Lijek smanjuje miokardijalnu potrošnju kiseonika i pokazalo se da ima umjereni efekat na miokardijalno iskorištenje ATP-a u pacova, sa smanjenim oksidativnim procesom. Amiodaron inhibira mataboličke i biohemijske efekte kateholamina na srce i inhibira Na⁺ i K⁺ aktiviranu ATP-azu.

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena kontrolisana 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 tokom 7 - 10 dana (ili 500 mg/m²/dnevno izraženo po kvadratnom metru površine tijela).
- Doza održavanja: potrebno je upotrijebiti najmanju učinkovitu dozu; zavisno 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 tokom 20 minuta do 2 sata.
- Doza održavanja: 10 do 15 mg/kg/dnevno tokom nekoliko sati do nekoliko dana.

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

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika amiodarona je neobična i kompleksna i nije u potpunosti razjašnjena. ApSORpcija nakon oralne primjene je promjenjiva i može biti produžena, s enterohepatičkim ciklusom. Glavni metabolit je dezetilamiodaron. Amiodaron se snažno veže za proteine (>95%). Većinom 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 obe 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 T1/2 od približno 11 sati.

Pedijatrijska populacija

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti kod pacova, amiodaron je uzrokovao povećanje broja folikularnih tumora štitne žlijezde (adenoma i/ili karcinoma) u oba pola pri klinički relevantnoj izloženosti lijeku. Kako su nalazi mutagenosti bili negativni, umjesto genotoksičnog predložen je epigenetski mehanizam nastanka tumora ovakvog tipa. Kod miševa nisu bili zabilježeni karcinomi, ali je opažena o dozi ovisna hiperplazija folikula štitne žlijezde. Navedeni učinci na štitnu žlijezdu kod miševa i pacova 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 Lista pomoćnih supstanci

Benzil alkohol

Polisorbat 80

Hlorovodonična kiselina ili Natrijum hidroksid (za podešavanje pH)

Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnost

Lijek nije kompatibilan sa aminofilinom, heparinom i rastvorima natrijum hlorida. Trebalo bi da se primjenjuje jedino sa 5%-tnim rastvorom glukoze. Amiodarone Cloridrato Bioindustria LIM razrijeđen sa 5%-tnim rastvorom glukoze do koncentracije manje od 0,6 mg/ml nije stabilan. Rastvori koje sadrže manje od 2 ampule Amiodarone Cloridrato Bioindustria LIM za i.v. primjenu u 500 ml 5%-tne glukoze su nestabilni i ne treba ih koristiti.

Upotreba opreme i sredstava koja sadrže plastične supstance kao što je DEHP (di-2-etilheksifalat) može da dovede do njihovog oslobađanja u prisustvu amiodarona. Kako bi se smanjila izloženost pacijenata DEHP-u, preporučuje se da oprema za pripremu i primjenu rastvora za infuziju amiodarona ne sadrži DEHP. U infuzioni rastvor nemojte dodavati bilo koje druge proizvode.

6.3 Rok upotrebe

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju.

Nemojte hladiti ili zamrzavati.

Čuvanje na niskim temperaturama može uzrokovati stvaranje kristalnog taloga.

Ampule u kojima postoji talog ne treba koristiti.

6.5 Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Kartonska kutija koja sadrži 5 staklenih ampula sa 3 ml rastvora za injekciju/infuziju.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje

Vidjeti dio 6.2.

Neupotrebljeni lijek se uništava u skladu sa važećim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog i tercijarnog nivoa.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA I NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Proizvođač (administrativno sjedište i mjesto puštanja lijeka u promet):

Bioindustria L.I.M. S.p.A.

Via De Ambrosiis 2

15067 Novi Ligure

Italija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet:

SanMed d.o.o.

Bulevar vojvode Stepe Stepanovića 175a, PR-7

78000 Banja Luka

Bosna i Hercegovina

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

AMIODARONE CLORIDRATO BIOINDUSTRIA LIM ,rastvor za injekciju/infuziju, 5 ampula sa 3 ml rastvora za injekciju/infuziju: 04-07.3-1-4353/20 od 02.06.2021. god.