

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. Naziv lijeka

Arytmil 50 mg/ml rastvor za injekciju

2. Kvalitativni i kvantitativni sastav

Jedna ampula od 3 ml sadrži 150 mg amiodaron hidrohlorida.

Pomoćne supstance s poznatim učinkom:

60 mg benzil alkohola u ampuli od 3 ml (pogledajte dio 4.4)

Za pomoćne supstance, pogledajte dio 6.1

3. Farmaceutski oblik

Rastvor za injekciju. Bistra svijetlo žuta tečnost zelenkaste nijanse ili svijetlo žuta tečnost, bez čestica.

4. Klinički podaci

4.1 Terapijske indikacije

Terapiju treba započeti i obično pratiti samo pod bolničkim ili nadzorom specijaliste.

Arytmil 50 mg/ml rastvor za injekciju je indikovano samo za liječenje teških poremećaja srčanog ritma koji ne reagiraju na druge terapije ili kada se druge terapije ne mogu koristiti:

- tahiaritmije povezane sa Wolff-Parkinson-White sindromom.
- sve vrste tahiaritmija, uključujući supraventrikularne, nodalne i ventrikularne tahikardije; atrijalni flater i fibrilacija; ventrikularna fibrilacija; kada se ne mogu upotrijebiti drugi lijekovi.

Arytmil 50 mg/ml rastvor za injekciju se može koristiti u slučaju kada je potrebna brza reakcija ili kada peroralna primjena nije moguća.

4.2 Doziranje i način primjene

Arytmil 50 mg/ml rastvor za injekciju treba koristiti samo ako postoje uslovi za provođenje srčanog nadzora, defibrilacije i srčane stimulacije.

Arytmil 50 mg/ml rastvor za injekciju se može koristiti prije elektrokardioverzije istosmjernom strujom.

Standardna preporučena doza iznosi 5 mg/kg tjelesne mase i daje se intravenskom infuzijom u periodu od 20 minuta do 2 sata. Daje se kao rastvor razrijeđen u 250 ml 5%-tne glukoze. Nakon toga može slijediti ponovljena infuzija do 1200 mg (približno 15 mg/kg tjelesne mase) 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 ekstremne kliničke hitnosti, lijek se, po sudu ljekara, može davati laganim ubrizgavanjem 150-300 mg u 10-20 ml 5%-tne glukoze tokom najmanje 3 minute. To se ne smije ponoviti najmanje 15 minuta. Pacijenti na taj način liječeni Arytmil 50 mg/ml rastvorom za injekciju moraju se pažljivo pratiti, npr. u jedinici intenzivne njege (pogledajte dio 4.4).

Prelaz s intravenske na oralnu primjenu

Čim se postigne adekvatan odgovor na liječenje, potrebno je istovremeno započeti i peroralnu primjenu lijeka u uobičajenoj udarnoj dozi (tj. 200 mg tri puta dnevno). S primjenom Arytmil 50 mg/ml rastvora za injekciju potrebno je tada postepeno prestati.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene i djelotvornost amiodarona kod djece nije utvrđena.

Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1 i 5.2.

Zbog prisutnosti benzil alkohola, intravenska primjena amiodarona je kontraindikovana kod novorođenčadi i djece do 3 godine starosti (pogledajte dio 4.4).

Starije osobe

Kao i kod svih pacijenata, važno je upotrijebiti najmanju djelotvornu dozu. Iako nema dokaza o potrebi drukčijeg doziranja za ovu grupu pacijenata, starije osobe mogu biti podložnije bradikardiji i poremećajima provođenja u slučaju primjene prevelike doze. Posebnu pažnju treba obratiti na praćenje funkcije tireoidne žlijezde (pogledajte dijelove 4.3, 4.4 i 4.8).

Kardiopulmonarna resuscitacija

Preporučena doza za ventrikularne fibrilacije/ventrikularnu tahikardiju bez pulsa otpornu na defibrilaciju je 300 mg (ili 5 mg/kg tjelesne mase) razrijeđeno u 20 ml 5%-nog rastvora glukoze i mora se brzo ubrizgati. Davanje dodatnih 150 mg (ili 2,5 mg/kg tjelesne mase) intravenske doze može se razmotriti ako ventrikularna fibrilacija potraje.

Pogledajte dio 6.2 za informacije o inkompatibilnostima.

4.3 Kontraindikacije

- Sinusna bradikardija i sinoatrijalni srčani blok. Kod pacijenata s teškim poremećajima provođenja (AV blok visokog stepena, bifascikularni ili trifascikularni blok) ili bolesti sinusnog čvora, Arytmil treba koristiti samo u kombinaciji sa srčanim elektrostimulatorom.
- Dokazi o disfunkciji štitne žlijezde ili disfunkcija štitne žlijezde u anamnezi. Gdje je primjereno, potrebno je prije liječenja kod svih pacijenata uraditi test funkcije štitne žlijezde.
- Teško respiratorno zatajenje, cirkulatorni kolaps ili teška arterijska hipotenzija; hipotenzija, zatajenje srca i kardiomiopatija su takode kontraindikacije za primjenu Arytmil 50 mg/ml rastvora za injekciju u obliku bolus injekcije.
- Poznata preosjetljivost na jod, amiodaron, ili neku od pomoćnih supstanci (jedna ampula sadrži oko 56 mg joda).
- Kombinacija Arytmila sa lijekovima koji mogu izazvati "*torsades de pointes*" je kontraindikovana (pogledajte dio 4.5).
- Zbog toga što sadrži benzil alkohol, Arytmil 50 mg/ml rastvor za injekciju je kontraindikovan kod novorođenčadi ili nedonoščadi, dojenčadi i djece do 3 godine starosti.
- Trudnoća- osim u izuzetnim okolnostima (pogledajte dio 4.6).
- Dojenje (pogledajte dio 4.6)

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Arytmil 50 mg/ml rastvor za injekciju može se primjenjivati samo u jedinicama posebne njege, pod stalnim nadzorom (EKG i krvni pritisak).

Primjena putem i.v. infuzije preferira se u odnosu na bolus zbog hemodinamičkih dejstava koja se ponekad javljaju sa brzim ubrizgavanjem (pogledajte dio 4.8). Cirkulatorni kolaps može izazvati prebrza primjena ili predoziranje (kod takvih pacijenata sa prisutnom bradikardijom uspješno se primjenjuje atropin).

Nemojte miješati Arytmil s drugim preparatima u istoj šprici. Nemojte ubrizgavati druge preparate u isti vod. Ako primjenu Arytmila treba nastaviti, nastavite primjenu putem intravenske infuzije (pogledajte dio 4.2).

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

Kad se daje putem infuzije, Arytmil može smanjiti veličinu kapi, te je, po potrebi, potrebno prilagoditi brzinu infuzije.

Anestezija (pogledajte dio 4.5):

Prije operacije, anesteziologa treba obavijestiti o tome da pacijent uzima amiodaron.

Srčani poremećaji:

Preporučuje se oprez kod pacijenata sa hipotenzijom i dekompenzovanom kardiomiopatijom, te teškim srčanim zatajenjem (također pogledajte dio 4.3).

Amiodaron ima blago proaritmijско dejstvo. Zabilježene su pojave novih aritmija ili pogoršanje liječenih aritmija, uključujući slučajeve sa smrtnim ishodom. Važno je, ali teško, razlikovati nedovoljnu efikasnost lijeka od proaritmijскоg dejstva, neovisno o tome je li to povezano sa pogoršanjem stanja srca ili ne. Proaritmijско dejstvo obično nastaje u kontekstu faktora produženja QT intervala, kao što su interakcije s lijekovima i/ili poremećaji elektrolita (pogledajte dijelove 4.5 i 4.8). Uprkos produženju QT intervala, amiodaron pokazuje malu torsadogenu aktivnost.

Prevelika doza može dovesti do teške bradikardije i poremećaja provođenja s pojavom idioventrikularnog ritma, naročito kod starijih pacijenata ili tokom liječenja digitalisom. U tim

okolnostima, potrebno je prekinuti liječenje s Arytmilom. Ako je neophodno, mogu se dati beta-adrenostimulatori ili glukagon. Zbog dugog poluvijeka amiodarona, u slučaju teške i simptomatske bradikardije potrebno je razmotriti ugradnju srčanog elektrostimulatora. Farmakološko djelovanje amiodarona potiče promjene EKG-a: produženje QT intervala (povezano sa produženom repolarizacijom) sa mogućim razvojem U-talasa i deformisanih T-talasa; te promjene nisu znak toksičnosti.

Teška bradikardija (pogledajte dio 4.5):

Slučajevi teške, potencijalno za život opasne bradikardije i srčanog bloka su zabilježeni kod upotrebe amiodarona u kombinaciji sa sofosbuvikom.

Bradikardija se uglavnom pojavljivala unutar nekoliko sati do nekoliko dana, ali slučajevi kasnijeg nastupa bradikardije su opaženi uglavnom u razdoblju do 2 sedmice nakon početka liječenja infekcije virusom hepatitisa C (HCV).

Amiodaron se smije primjenjivati kod pacijenata koji primaju kombinacijske režime sa sofosbuvikom samo u slučajevima kada se drugi alterativni ataritmici ne podnose ili su kontraindicirani.

U slučaju kada se istovremena primjena amiodarona smatra neophodnom, preporučuje se kardiološki nadzor i hospitalizacija tokom prvih 48 sati istovremene primjene, nakon čega je tokom najmanje prve 2 sedmice liječenja potrebno svakodnevno ambulantno praćenje ili samopraćenje srčane frekvencije. Zbog dugog poluvijeka amiodarona, treba provoditi kardiološki nadzor, opisan u tekstu iznad, i za pacijente koji su prekinuli upotrebu amiodarona u proteklih nekoliko mjeseci i kojima se treba započeti terapija sa režimom koji sadrži sofosbuvir.

Pacijente koji primaju amiodaron u kombinaciji s režimom koji sadrži sofosbuvir, treba upozoriti o simptomima bradikardije i srčanog bloka i treba ih savjetovati da hitno potraže medicinski savjet ako im se ti simptomi jave.

Primarna disfunkcija transplantata (PGD) nakon transplantacije:

U retrospektivnim studijama, upotreba amiodarona kod primatelja transplantacije prije transplantacije srca povezana je s povećanim rizikom od PGD-a.

PGD je po život opasna komplikacija transplantacije srca, predstavlja lijevu, desnu ili biventrikularnu disfunkciju koja se javlja u prva 24 sata transplantacijske operacije za koju ne postoji sekundarni uzrok (pogledajte dio 4.8). Teški PGD može biti nepovratan.

Pacijenti koji su na listi čekanja za transplantaciju srca trebaju razmotriti upotrebu alternativnog antiaritmičkog lijeka što je prije moguće prije transplantacije.

Endokrini poremećaji (pogledajte dio 4.8)

Amiodaron primijenjen intravenski može izazvati hipertireozu, naročito kod pacijenata sa poremećajima štitne žlijezde u anamnezi ili kod pacijenata koji uzimaju ili su ranije uzimali oralni amiodaron. Pri sumnji na poremećaj funkcije štitne žlijezde treba provjeriti serumski nivo usTSH. Amiodaron sadrži jod, pa zato može ometati apsorpciju radioaktivno markiranog joda. Međutim, mogu se provesti testovi funkcije štitne žlijezde (slobodni T3, slobodni T4, usTSH).

Amiodaron inhibira perifernu konverziju levotiroksina (T4) u trijodtironin (T3), te može uzrokovati izolovane bihemijske promjene (porast nivoa slobodnog T4 u serumu, s tim da je nivo slobodnog T3 blago smanjen ili čak normalan) kod klinički eutireoidnih pacijenata. U takvim slučajevima nema razloga za prekid terapije amiodaronom, ako nema kliničkog ili dodatnog biološkog (usTSH) dokaza o bolesti štitne žlijezde.

Poremećaji respiratornog sistema, toraksa i medijastinuma (pogledajte dio 4.8):

Pojava dispneje ili suhog kašlja može biti povezana sa pulmonarnom toksičnošću kao što je intersticijski pneumonitis. Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi intersticijskog pneumonitisa s intravenskom primjenom amiodarona. Pri sumnji na tu dijagnozu potrebno je napraviti rendgenski snimak torakalnih organa. Liječenje amiodaronom treba reevaluirati zato što se intersticijski pneumonitis obično povlači nakon ranog prekida uzimanja amiodarona, te treba razmotriti primjenu kortikosteroidne terapije (pogledajte dio 4.8). Klinički simptomi uglavnom nestaju u roku od nekoliko sedmica, nakon čega slijedi polagano radiološko poboljšanje i poboljšanje funkcije pluća. Uprkos prekidu upotrebe amiodarona, stanje nekih pacijenata se može pogoršati. Zabilježeni su fatalni slučajevi pulmonarne toksičnosti.

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi teških respiratornih komplikacija, ponekad fatalnih, obično u periodu odmah nakon operacije (akutni respiratorni distress sindrom odraslih); uticaj na to može imati moguća interakcija s visokom koncentracijom kiseonika (pogledajte dijelove 4.5 i 4.8).

Poremećaji jetre i žuči (pogledajte dio 4.8)

Tokom prvih 24 sata intravenske primjene amiodarona može se javiti teška hepatocelularna insuficijencija koja ponekad može biti fatalna. Zbog toga se, odmah nakon početka primjene amiodarona, preporučuje pažljivo praćenje transaminaza.

Teške bulozne reakcije

Po život opasne ili čak fatalne kutane reakcije, Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) (pogledajte dio 4.8). Ako su prisutni simptomi SJS, TEN (npr. progresivni kožni osip, često sa plikovima ili sa lezijama na sluzokoži), terapiju amiodaronom treba odmah prekinuti.

Poremećaji oka (pogledajte dio 4.8)

Ako dođe do zamućenja ili smanjenja vida, treba odmah obaviti potpun oftalmološki pregled, uključujući fundoskopiju. Pojava optičke neuropatije i/ili optičkog neuritisa zahtijeva prestanak primjene amiodarona zbog potencijalne progresije do sljepila.

Interakcije s lijekovima (pogledajte dio 4.5)

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

Zabilježeno je povišenje nivoa flekainida kod istovremene primjene amiodarona. Potrebno je u odgovarajućoj mjeri smanjiti dozu flekainida i pacijenta pažljivo nadzirati.

Benzil alkohol

Arytmil sadrži 60mg benzil alkohola u jednoj ampuli od 3 ml, što odgovara 20mg/ml.

Benzil alkohol može izazvati alergijske reakcije.

Primjena lijekova koji sadrže benzil alkohol bila je povezana sa ozbiljnim nuspojavama i smrću novorođenčadi („sindrom dahtanja“). Minimalna količina benzil alkohola pri kojoj se može pojaviti toksičnost nije poznata, s povećanim rizikom kod male djece zbog akumulacije.

Veliki volumeni benzil alkohola trebaju se primjenjivati s oprezom i samo ako je neophodno, pogotovo kod osoba s oštećenjem jetre ili bubrega, tokom trudnoće i dojenja uslijed rizika od akumulacije i toksičnosti (metabolička acidoza).

Za učinke u trudnoći i dojenju pogledajte dio 4.6.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji izazivaju „Torsades de Pointes“ ili produžavaju QT interval.

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

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

- antiaritmici grupe Ia, npr. hinidin, prokainamid, dizopiramid
- antiaritmici grupe III, npr. sotalol, bretilij
- intravenski eritromicin, i.v., kotrimoksazol ili pentamidin injekcije
- neki antipsihotici, npr. hlorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisulpirid i sertindol
- litij i triciklični antidepressivi, npr. doksepin, maprotilin, amitriptilin
- neki antihistaminici, npr. terfenadin, astemizol, mizolastin
- antimalarici, npr. kinin, meflokin, hlorokin, halofantrin
- moksifloksacin.

Fluorohinoloni

Zabilježeni su rijetki slučajevi produženja QTc intervala, sa ili bez „torsades de pointes“, kod pacijenata koji uzimaju amiodaron s fluorohinolonomima. Potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu amiodarona s fluorohinolonomima (istovremena primjena s moksifloksacinom je kontraindikovana, pogledajte gore).

Lijekovi koji smanjuju srčanu frekvenciju, uzrokujući automatičnost ili poremećaje provođenja.

Ne preporučuje se kombinovano liječenje sa sljedećim lijekovima:

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

- stimulišući laksativi, što može uzrokovati hipokalijemiju, te tako povećati rizik od „torsades de pointes“; potrebno je koristiti druge vrste laksativa.

Preporučuje se oprez pri kombinovanom liječenju sa sljedećim lijekovima koji takođe mogu uzrokovati hipokalijemiju i/ili hipomagnezijemiju, npr. diuretici, sistemski kortikosteroidi, tetrakozaktid, intravenski amfotericin B.

U slučaju hipokalijemije, potrebno je poduzeti korektivne mjere i pratiti QT interval. U slučaju „torsades de pointes“ ne smiju se davati antiaritmici; može se uvesti stimulacija i davati magnezijum intravenski.

Opšta anestezija

Oprez se savjetuje kod pacijenata koji se podvrgavaju opštoj anesteziji ili koji primaju terapiju s velikom dozom kiseonika.

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

Zabilježeni su vrlo rijetki slučajevi teških respiratornih komplikacija (sindrom akutnog respiratornog distresa odraslih), ponekad sa smrtnih ishodom, obično u periodu 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 smanjiti izloženost njihovim supstratima.

Zbog dugog poluživota amiodarona, interakcije se mogu primijetiti tokom nekoliko mjeseci od prekida upotrebe amiodarona.

Supstrati P-gp

Amiodaron je inhibitor P-gp. Očekuje se da istovremena primjena sa supstratima P-gp rezultira povećanjem izloženosti tim supstratima.

Digoksin

Primjena amiodarona pacijentu koji već prima digoksin dovest će do povećanja koncentracije digoksina u plazmi, te na taj način ubrzati pojavu simptoma i znakova povezanih s visokim nivoma digoksina; mogući su poremećaji automatičnosti (ekscesivna bradikardija), sinergistično dejstvo na srčanu frekvenciju i atrioventrikularno provođenje. Preporučuje se klinički, EKG i biološki nadzor na znake toksičnosti digitalisa, a dozu digoksina potrebno je prepoloviti.

Dabigatran

Savjetuje se oprez kada se amiodaron primjenjuje zajedno sa dabigatranom zbog rizika od krvarenja. Može biti potrebno prilagoditi dozu dabigatrana prema informacijama na njegovoj oznaci.

Supstrati CYP2C9

Amiodaron povećava plazmatsku koncentraciju supstrata CYP 2C9, kao što su oralni antikoagulanski (varfarin) i fenitoin, inhibicijom citohtroma P450 2C9.

Varfarin

Dozu varfarina treba smanjiti u odgovarajućoj mjeri. Preporučuje se češći nadzor protrombinskog vremena tokom i nakon terapije amiodaronom.

Fenitoin

Dozu fenitoina treba smanjiti ako se pojave znaci predoziranja, a može se izmjeriti nivo u plazmi.

Supstrati CYP2D6

Flekainid

Obzirom da se flekainid uglavnom metaboliše pomoću CYP 2D6, inhibicijom tog izoenzima amiodaron može povećati nivo flekainida u plazmi. Savjetuje se smanjenje doze flekainida za 50% i strog nadzor pacijenta na štetna dejstva. U takvim se okolnostima preporučuje pažljivo praćenje nivoa flekainida u plazmi.

Supstrati CYP P450 3A4

Kada se lijekovi primjenjuju istovremeno s amiodaronom, inhibitorom CYP 3A4, to može rezultirati povišenjem njihove plazmatske koncentracije, što može dovesti do povećanja njihove toksičnosti:

- Ciklosporin: plazmatska koncentracija ciklosporina se može povećati do dva puta kada se koristi u kombinaciji. Smanjenje doze ciklosporina može biti potrebno za održavanje plazmatske koncentracije unutar terapijskog opsega.
- Statini: rizik od mišićne toksičnosti (npr. rabdomioliza) se povećava istovremenom primjenom amiodarona sa statinima metabolisanim putem CYP 3A4, kao što su simvastatin, atorvastatin i lovastatin. Preporučuje se upotreba statina koji se ne metaboliziraju putem CYP 3A4 kad se primjenjuju sa amiodaronom.
- Drugi lijekovi koji se metaboliziraju putem citohroma P450 3A4: primjeni takvih lijekova su lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin i ergotamin i kolhicin.

Interakcije sa supstratima drugih CYP 450 izoenzima

In vitro ispitivanja pokazuju da amiodaron također ima potencijal da inhibira CYP1A2, CYP2C19 i CYP2D6 posredstvom svog glavnog metabolita. Pri istovremenoj primjeni očekuje se da amiodaron poveća plazmatsku koncentraciju lijekova čiji metabolizam zavisi od CYP1A2, CYP2C19 i CYP2D6.

Dejstva drugih proizvoda na amiodaron

Inhibitori CYP3A4 i inhibitori CYP2C8 mogu imati potencijal za inhibiranje metabolizma amiodarona i povećanje izloženosti amiodaronu.

Poreporučuje se izbjegavanje inhibitora CYP 3A4 (npr. sok od grejpfruta i određeni lijekovi) tokom terapije amiodaronom.

Sok od grejpfruta inhibira citohrom P450 3A4 i može povećati koncentraciju amiodarona u plazmi. Treba izbjegavati sok od grejpfruta tokom liječenja oralnim amiodaronom.

Ostale interakcije lijekova s amiodaronom (pogledajte dio 4.4)

Istovremena primjena amiodarona sa sofosbuvikom u kombinaciji sa drugim direktno djelujućim antivirusnim lijekom za HCV (kao što je daklatasvir, simeprevir ili ledipasvir) se ne preporučuje zato što može dovesti do teške simptomatske bradikardije. Mehanizam za ovaj efekat bradikardije nije poznat.

Ako se istovremena primjena ne može izbjeći, preporučuje se srčani nadzor (pogledajte dio 4.4).

4.6 Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primjeni amiodarona tokom trudnoće kod žena da bi se donio zaključak o mogućoj toksičnosti. Međutim, obzirom na njegov efekat na štitnu žlijezdu fetusa, amiodaron je kontraindikovano u trudnoći, osim u izuzetnim okolnostima.

Dojenje

Amiodaron se izlučuje u majčino mlijeko u značajnim količinama. Zbog toga je dojenje kontraindikovano.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada na mašinama

Nije primjenljivo.

4.8 Neželjena dejstva

Sljedeće štetne reakcije su klasifikovane po organskom sistemu i rangirane po incidenci, i to na sljedeći način: Vrlo često ($\geq 10\%$); često ($\geq 1\%$ i $< 10\%$); manje često ($\geq 0,1\%$ i $< 1\%$); rijetko ($\geq 0,01\%$ i $< 0,1\%$); vrlo rijetko ($< 0,01\%$), nepoznato (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

- Kod pacijenata koji uzimaju amiodaron zabilježeni su slučajni nalazi granuloma koštane srži. Klinički značaj toga nije poznat.
- Nepoznata učestalost: Neutropenija, agranulocitoza.

Srčani poremećaji:

- Često: bradikardija, uglavnom umjerena.
- Vrlo rijetko:

- izražena bradikardija, sinusni zastoj koji zahtijeva prekid uzimanja amiodarona, posebno kod pacijenata s disfunkcijom sinusnog čvora i/ili kod starijih pacijenata;
- nastup pogoršanja aritmije, ponekad praćene srčanim zastojem (pogledajte dijelove 4.4 i 4.5).
- Nepoznata učestalost: "Torsades de pointes" (pogledajte dijelove 4.4 i 5.1).

Poremećaji oka:

- Nepoznata učestalost: Optička neuropatija/neuritis koji može uznapredovati do sljepila (pogledajte dio 4.4).

Endokrini poremećaji:

- Vrlo rijetko: Sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (skraćeno SIADH)
- Nepoznata učestalost: hipertireodizam (pogledajte dio 4.4)

Poremećaji probavnog sistema:

- Vrlo rijetko: Mučnina.
- Pankreatitis/akutni pankreatitis.

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene:

- Često: 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:

- Vrlo rijetko:
 - izolovano povećanje serumskih transaminaza, obično umjereno (1,5 do 3 puta u odnosu na normalne vrijednosti) na početku liječenja. Mogu se vratiti na normalne vrijednosti kad se smanji doza ili čak spontano;
 - akutni jetreni poremećaji s povišenim vrijednostima transaminaza u serumu i/ili žuticom, uključujući zatajenje jetre, ponekad fatalno (pogledajte dio 4.4);

Poremećaji imunološkog sistema:

- Vrlo rijetko: anafilaktički šok.
- Nepoznata učestalost: angioedem (Quinckeov edem).

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

- Nepoznata učestalost: bol u leđima.

Poremećaji nervnog sistema:

- Vrlo rijetko: benigna intrakranijalna hipertenzija (pseudo tumor mozga), glavobolja.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

- Vrlo rijetko:
 - intersticijski pneumonitis ili fibroza, ponekad sa smrtnim ishodom (pogledajte dio 4.4);
 - teške respiratorne komplikacije (sindrom akutnog respiratornog distresa odraslih), ponekad fatalne (pogledajte dijelove 4.4 i 4.5);
 - bronhospazam i/ili apneja u slučaju teškog respiratornog zatajenja, naročito kod astmatičnih pacijenata.

Psihijatrijski poremećaji:

- Često: smanjen libido
- Nepoznata učestalost: konfuzno stanje/delirijum, halucinacije

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

- Često: ekcem.
- Vrlo rijetko: znojenje.
- Nepoznata učestalost: Urtikarija, teške kožne reakcije, ponekad fatalne, uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu/Stevens-Johnsonov sindrom, bulozni dermatitis i reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistematskim simptomima.

Vaskularni poremećaji:

- Često: pad krvnog pritiska, uglavnom umjeren i prolazan. Zabilježeni su slučajevi hipotenzije ili kolapsa nakon predoziranja ili prebrzog ubrizgavanja.
- Vrlo rijetko: valunzi.

Ozljede, trovanja i proceduralne pritužbe:

Nije poznato: primarna disfunkcija transplantata nakon transplantacije (pogledajte dio 4.4).

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 nasoj 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: pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nema podataka o predoziranju amiodaronom prilikom intravenske primjene.

Malo je dostupnih podataka o akutnom predoziranju amiodaronom primijenjenim peroralno. Zabilježeno je nekoliko slučajeva sinusne bradikardije, srčanog bloka, napada ventrikularne tahikardije, "torsades de pointes", cirkulatornog zatajenja i oštećenja jetre.

U slučaju predoziranja, liječenje treba biti simptomatsko, uz dodatak opštih suportivnih mjera. Pacijenta je potrebno nadzirati, a u slučaju pojave bradikardije, mogu se dati beta adrenostimulatori ili glukagon.

Moguća je i pojava napada ventrikularne tahikardije koji spontano prestaju. Obzirom na farmakokinetiku amiodarona, preporučuje se primjeren i produžen nadzor pacijenta, naročito srčanog statusa.

Ni amiodaron ni njegovi metaboliti se ne mogu ukloniti iz organizma dijalizom.

5. Farmakološka svojstva

5.1 Farmakodinamička svojstva

Antiaritmici, klasa III, ATC šifra: C01BD01

Arytmil je lijek za liječenje tahiaritmija i ima složeno farmakološko djelovanje. Njegova dejstva su antiadrenergička (djelimični alfa i beta blokator). Ima hemodinamička dejstva (pojačani protok krvi i sistemska/koronarna vazodilatacija). Lijek smanjuje miokardijalnu potrošnju kiseonika i pokazalo se da ima dejstvo poštete na miokardijalno iskorištenje ATP-a kod pacova, sa smanjenim oksidativnim procesom. Amiodaron inhibira metaboličke i biohemijske efekte kateholamina na srce i inhibira Na⁺ i K⁺ aktiviranu ATP-azu.

Nisu provedena kontrolisana pedijatrijska ispitivanja.

U objavljenim ispitivanjima sigurnosti amiodarona, evaluirano je 1118 pedijatrijskih pacijenata sa različitim aritmijama. Sljedeće doze su se koristile u pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima.

Peroralno

- udarna doza: 10 do 20 mg/kg/dan tokom 7 do 10 dana (ili 500 mg/m²/dan izraženo po kvadratnom metru površine tijela)

- doza održavanja: potrebno je koristiti minimalnu djelotvornu dozu; prema individualnom odgovoru pacijenta, doza može biti između 5 i 10 mg/kg/dan (ili 250 mg/m²/dan izraženo po kvadratnom metru površine tijela).

Intravenski

- udarna doza: 5 mg/kg tjelesne mase tokom 20 minuta do 2 sata.

- doza održavanja: 10 -15 mg/kg/dan od nekoliko sati do nekoliko dana.

Po potrebi, oralnu terapiju moguće je započeti istovremeno, primjenom uobičajene udarne doze.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Amiodarone se metaboliše pretežno putem CYP3A4, a takođe i CYP2C8, međutim, farmakokinetika amiodarona je neobična i kompleksna i nije u potpunosti razjašnjena. Apsorpcija nakon oralne primjene je promjenjiva i može biti produžena, s enterohepatičkim kruženjem. Glavni metabolit je desetilamiodaron. Amiodaron se u velikoj mjeri veže za proteine (>95%). Najvećim dijelom se izlučuje u fecesu, a izlučivanje putem bubrega je minimalno. Ispitivanje koje je uključivalo zdrave dobrovoljce i pacijente pokazalo je da su nakon intravenske primjene amiodarona proračunati volumen distribucije i ukupni klirens iz krvi bili slični u obje grupe, 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. Veoma veliki volumen distribucije, zajedno s relativno malim vidljivim volumenom za centralni odjeljak, upućuje na značajnu tkivnu distribuciju. Intravenska bolus injekcija od 400 mg dala je krajnji $T_{1/2}$ od približno 11 sati.

Amiodaron i njegov metabolit, desetilamiodaron, pokazuju potencijal *in vitro* za inhibiciju CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 i CYP 2C8. Amiodaron i desetilamiodaron takođe imaju potencijal da inhibiraju neke prijenosnike kao što su P-gp i prijenosnik organskih kationa (OCT2) (Jedno ispitivanje pokazuje povećanje koncentracije kreatinina (supstrata OCT 2) od 1,1%. *In vivo* podaci opisuju interakcije amiodarona na supstratima CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 i P-gp.

Nisu provedena kontrolisana pedijatrijska ispitivanja. U ograničenim objavljenim dostupnim podacima o pedijatrijskim pacijentima nije bilo zabilježenih razlika u poređenju s odraslim pacijentima.

5.3 Pretklinički podaci o sigurnosti

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti na pacovima, amiodaron je uzrokovao povećanje po pitanju tireoidnih folikularnih tumora (adenoma i/ili karcinoma) kod oba pola pri klinički relevantnim izloženostima. Obzirom da su nalazi o mutagenosti bili negativni, pretpostavlja se da ova vrsta indukcije tumora ima epigenetski a ne genotoksični mehanizam. Kod miševa nisu primijećeni karcinomi, ali jeste dozno zavisna tireoidna folikularna hiperplazija. Ova dejstva na tireoidu kod pacova i miševa najvjerovatnije nastaju zbog dejstva amiodarona na sintezu i/ili otpuštanje hormona tireoidne žlijezde. Relevantnost ovih nalaza za ljude je mala.

6. Farmaceutski podaci

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Polisorbat 80,
Benzil alkohol,
Voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Arytmil 50 mg/ml rastvor za injekciju nije kompatibilan s fiziološkim rastvorom i mora se primjenjivati isključivo u rastvoru 5%-tne glukoze. Arytmil 50 mg/ml rastvor za injekciju razrijeđen sa 5%-tnim rastvorom glukoze do koncentracije manje od 0,6 mg/ml nije stabilan. Rastvori koje sadrže manje od dvije ampule Arytmil 50 mg/ml rastvora za injekciju u 500 ml 5%-tne glukoze su nestabilni i ne smiju se koristiti.

Nemojte davati druge medicinske supstance u istoj šprici sa amiodaronom.

Upotreba pribora ili uređaja za primjenu koji sadrže plastifikatore kao DEHP (di-2-etilheksilftalat) u prisustvu amiodarona može dovesti do izlučivanja DEHP-a. Kako bi se smanjila izloženost pacijenta DEHP-u, preporučuje se primijeniti konačni rastvor amiodarona za infuziju koristeći opremu bez DEHP-a.

6.3 Rok trajanja

24 mjeseca.

6.4 Posebne mjere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25°C. Čuvati u originalnom spremniku.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Arytmil 50 mg/ml rastvor za infuziju je upakovan u ampule, 3 ml rastvora po ampuli, 5 ampula u kaseti, 1 kasetu u kartonskoj kutiji.

6.6 Posebne mjere opreza za odlaganje i drugo rukovanje

Pogledajte dio 4.2.

Sav neiskorišteni proizvod ili otpadni materijal treba baciti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

ZU - Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište):

SCIENTIFIC INDUSTRIAL CENTRE "BORSHCHAHIVSKIY CHEMICAL PHARMACEUTICAL PLANT" PUBLIC JOINT-STOCK COMPANY
17, Myru Street, 03134 Kijev, Ukrajina

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet):

SCIENTIFIC INDUSTRIAL CENTRE "BORSHCHAHIVSKIY CHEMICAL PHARMACEUTICAL PLANT" PUBLIC JOINT-STOCK COMPANY
17, Myru Street, 03134 Kijev, Ukrajina

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

DOO "Farmacija 2011" Bihać
Zagrebačka br. 2,
Bihać, Bosna i Hercegovina

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

Arytmil, 5 x 3ml (50 mg/ml) rastvor za injekciju: 04-07.3-2-5268/24, od 08.11.2024.godine

9. DATUM ZADNJE REVIZIJE

08.11.2024.godine