

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. **NAZIV GOTOVOG LIJEKA**
AMIODARON FARMAVITA
200 mg
tableta
amiodaronhlorid

2. **KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**
Jedna tableta sadrži 200 mg amiodaronhlorida.
Za pomoćne supstance vidjeti dio 6.1 *Popis pomoćnih supstanci*

3. **FARMACEUTSKI OBLIK**
Tableta.
AMIODARON FARMAVITA 200 mg tablete su bijele, okrugle tablete s razdjelnom linijom na jednoj strani.

4. **KLINIČKI PODACI**

4.1 **Terapijske indikacije**

Sprječavanje ponavljanja:

- po život opasne ventrikularne tahikardije; liječenje treba 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 upotreba 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 bolešću koronarnih arterija i/ili oslabljenom funkcijom lijeve komore (vidjeti dio 5.1.).

4.2 **Doziranje i način primjene**

Početna doza

Obično se uzimaju 3 tablete na dan, tokom 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 treba dati najmanju djelotvornu 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 i efikasnost primjene amiodarona kod ove populacije nije utvrđena.

Stoga se primjena u djece ne preporučuje.

Amiodaron Farmavita je za oralnu upotrebu.

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 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
- istovremena primjena amiodarona sa lijekovima koji mogu prouzročiti *torsades de pointes* (vidi dio 4.5)
- disfunkcija štitnjače
- poznata preosjetljivost na jod, amiodaron ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1
- trudnoća, osim u iznimnim okolnostima (vidi dio 4.6)
- dojenje (vidi dio 4.6)

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Srčani poremećaji

Prije početka liječenja amiodaronom preporučuje se napraviti EKG te izmjeriti kalij u serumu. Hipokalijemiju je potrebno korigirati prije početka uzimanja amiodarona. Tokom liječenja preporučuje se redovno kontrolisati EKG.

Amiodaron utječe na promjenu elektrokardiograma: produžuje QT-interval što je povezano s produženom 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 tokom 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 hronične 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 tokom 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 sedmice nakon početka liječenja infekcije virusom hepatitisa C (HCV). U bolesnika koji primaju kombinacijske režime sa sofosbuvikom, amiodaron se smije primjenjivati samo u slučajevima kada se drugi alternativni antiaritmici ne podnose ili su kontraindicirani.

Ako se istodobna primjena amiodarona smatra neophodnom, preporučuje se kardiološki nadzor i hospitalizacija tokom prvih 48 sati istodobne primjene, nakon čega je tijekom najmanje prve 2 sedmice 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 redovno tokom 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 (T₃, T₄, TSH_{US}). Amiodaron inhibira perifernu pretvorbu tiroksina (T₄) u trijodtironin (T₃) i može uzrokovati izolirane biokemijske promjene (povišenje slobodnog serumskog T₄, uz blago sniženje ili normalnu razinu slobodnog serumskog T₃ 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 treba posumnjati u slučaju pojave slijedećih kliničkih znakova: porast tjelesne težine, nepodnošenje hladnoće, smanjena aktivnost, izražena bradikardija. Dijagnozu podupiru porast TSH_{US} u serumu i pojačani TSH odgovor na TRH. Nivo T₃ i T₄ može biti nizak. Eutiroidna se obično postiže unutar 3 mjeseca nakon prestanka liječenja. U stanjima koja su opasna po život liječenje amiodaronom može se nastaviti u kombinaciji sa L-tiroksinom. Doza L-tiroksina prilagođava se u skladu sa nivoom TSH.

Hipertireoza

Hipertireoza se može pojaviti kako tokom liječenja amiodaronom, tako i do nekoliko mjeseci nakon prestanka njegovog uzimanja. Pažnju ljekara moraju potaknuti klinička obilježja kao što su gubitak tjelesne mase, astenija, uznemirenost, ubrzanje pulsa, pojava aritmija, angina pectoris i kongestivno zatajenje srca. Dijagnozu podupiru smanjenje serumskog nivoa ultrasenzitivnog TSH.

U takvim slučajevima liječenje amiodaronom treba prekinuti. Klinički oporavak obično slijedi tokom nekoliko mjeseci, iako su opisani i teški, ponekad smrtonosni slučajevi. Klinički oporavak prethodi normalizaciji testova funkcije štitnjače.

Liječenje je potrebno prilagoditi svakom pojedinom slučaju: liječenje anti-tiroidnim lijekovima (koji možda neće biti uvijek učinkoviti), kortikosteroidima, beta blokatorima.

Poremećaji disajnog sistema, 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 sa smrtnim ishodom, obično u periodu odmah nakon operacije (akutni respiratorni distres sindrom odraslih); utjecaj na to može imati moguća interakcija s visokom koncentracijom kisika (vidjeti dio 4.5.).

Bolesti jetre i žuči

Preporučuje se redovna kontrola jetrene funkcije (transaminaza) na početku liječenja, zatim redovno tokom liječenja amiodaronom. Mogu se javiti akutni poremećaji jetre (uključujući tešku hepatocelularnu insuficijenciju ili zatajenje jetre, koje ponekad može biti smrtonosno) i hronični 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 hroničnih 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 s amiodaronom mora se prekinuti odmah.

Neuromuskularni poremećaji

Amiodaron Farmavita može potaknuti pojavu periferne senzomotorne neuropatije ili miješane i/ili periferne miopatije (vidjeti dio 4.8.). Oba stanja mogu biti teška, no do oporavka, koji ne mora biti potpun, obično dolazi tokom nekoliko mjeseci nakon prestanka liječenja amiodaronom.

Anestezija

Prije hirurškoga zahvata, anesteziologa je potrebno obavijestiti da bolesnik uzima amiodaron (vidjeti dio 4.5.).

Bolesti oka

Ako dođe do zamućenja ili slabljenja vida odmah treba napraviti potpun oftalmološki pregled, uključujući pregled očne pozadine. Pojava neuropatije i/ili neuritisa optičkog živca zahtijeva prekid liječenja amiodaronom zbog moguće progresije do sljepoće.

Fotoosjetljivost

Bolesnicima treba savjetovati da tokom liječenja izbjegavaju izlaganje suncu ili da koriste zaštitna sredstva protiv djelovanja sunčevih zraka.

Interakcije sa drugim lijekovima (vidi dio 4.5)

Istovremena primjena amiodarona sa slijedećim lijekovima se ne preporučuje: beta-blokatori, inhibitori kalcijevih kanala koji usporavaju srčani puls (verapamil, diltiazem), te stimulirajući laksativi koji mogu uzrokovati hipokalijemiju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost amiodarona u djece nije utvrđena. 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 trebali uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji mogu produžiti QT interval i inducirati „torsades de pointes“:

Zbog povećanog rizika od *torsades de pointes* kotraindicirano je združeno liječenje s lijekovima koji produžuju QT interval (vidi dio 4.3) kao što su primjerice:

- antiaritmici skupine Ia (kinidin, prokainamid, dizopiramid)
- antiaritmici skupine III (sotalol, bertilium)
- Drugi ne-antiaritmijski lijekovi kao što su vinkamin, pojedini antipsihotici (hlorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisulpirid i sertindol), cisaprid, eritromicin iv., kotrimoksazol ili pentamidin primijenjen parenteralno, jer postoji povećan rizik od potencijalno smrtonosnih

torsades de pointes

- Litij i triciklički antidepresivi (doksepin, maprotilin, amitriptilin)
- Određeni antihistaminici (terfenadin, astemizol, mizolastin)
- Antimalarici (kinin, meflokin, hlorokin, halofantrin)
- Moksifloksacin

Lijekovi koji produžuju QT interval

Istodobna primjena amiodarona s lijekovima za koje je poznato da produžuju 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 produženja QT intervala u bolesnika.

Fluorokinoloni

Istovremena upotreba amiodarona sa fluorokinolonima se treba izbjegavati (istovremena upotreba sa moksifloksacinom je kontraindicirana).

Lijekovi koji usporavaju rad srca i uzrokuju poremećaje automatizma ili provođenja

Ne preporučuje se istovremeno liječenje sa sljedećim lijekovima:

-Beta blokatorima i pojedinim inhibitorima kalcijevih kanala (diltiazem, verapamil); moguće je pojačanje negativnih hronotropnih svojstava te usporenje srčane provodljivosti.

Lijekovi koji mogu inducirati hipokalijemiju

Ne preporučuje se kombinirano liječenje sa sljedećim lijekovima:

-stimulirajućim laksativima, koji mogu prouzročiti hipokalijemiju povećavajući time rizik od *torsades de pointes*; treba koristiti druge vrste laksativa.

Treba biti oprezan kod istovremenog liječenja s lijekovima koji mogu prouzročiti hipokalijemiju i/ili hipomagnezijemiju kao što su primjerice: diuretici koji uzrokuju hipokalijemiju (primijenjeni sami ili u kombinaciji), sistemski kortikosteroidi, tetrakosaktrin, intravenozni amfotericin B.

Neophodno je spriječiti nastanak hipokalijemije (i korigovati hipokalijemiju) te kontrolisati QT interval. U slučaju pojave *torsades de pointes* ne smiju se davati antiaritmici. Može se ugraditi srčani elektrostimulator, te intravenski dati magnezij.

Opšta anestezija

Savjetuje se oprezna primjena kod bolesnika koji se izlažu opštoj anesteziji ili se liječe visokim dozama kisika.

Kod bolesnika koji su primali amiodaron tokom opšte anestezije opisane su moguće teške komplikacije: bradikardija koja ne reaguje na atropin, hipotenzija, smetnje provođenja, smanjen srčani izbačaj.

Zabilježen je i mali broj slučajeva respiratornog distresa u odraslih osoba, ponekad smrtonosni, najčešće neposredno nakon operativnog zahvata. To može biti posljedica međudjelovanja s velikim dozama 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 PgP

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

Digoksin

Davanje amiodarona bolesnicima koji već primaju digoksin dovest će do porasta koncentracije digoksina u plazmi čime se otkrivaju simptomi i znakovi povezani s visokim rizikom digoksina. Preporučuje se klinička, EKG i biološka kontrola, a dozu digoksina obično treba smanjiti. Moguć je i

sinergistički efekat na puls i atrioventrikularno provođenje.

Dabigatran

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni amiodarona i dabigatrana zbog povećanog rizika od krvarenja. Može 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

Dati flekainid je najvećim dijelom metaboliziran CYP 2D6 izoenzimom. Inhibirajući ovaj izoenzim, amiodaron može povećati nivo flekainidna u plazmi. Praćenje nivoa flekainidina u plazmi je strogo preporučeno u takvim okolnostima.

Lijekovi koje metabolizira citohrom P450 3A4

Kada se ovi lijekovi primjenjuju istovremeno s amiodaronom, koji je CYP 3A4 inhibitor, to može dovesti do porasta njihove koncentracije u plazmi, a što opet može dovesti do mogućeg porasta njihove toksičnosti:

- ciklosporini: kombinacija sa amiodaronom može povećati nivo ciklosporina u plazmi. Dozu treba prilagoditi. Smanjenje doze ciklosporina može biti potrebno da bi se koncentracija u plazmi održala unutar terapijskog raspona.

- statini: rizik od mišićne toksičnosti je uvećan prilikom istovremene primjene amiodarona sa statinima koje metabolizira CYP 3A4 kao što su: simvastatin, atorvastatin i lovastatin. Preporučuje se primjena statina koje ne metabolizira CYP 3A4 za vrijeme terapije amiodaronom.

- drugi lijekovi koje metabolizira P450 3A4 kao što su: lidokain, takrolimus, sirolimus, sildenafil, fentanil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, i ergotamin i kolhicin.

Učinak drugih lijekova na amiodaron

CYP3A4 inhibitori i CYP2C8 inhibitori mogu smanjiti metabolizam amiodarona i povećati izloženost amiodaronu.

Preporučuje se izbjegavati inhibitore CYP3A4 (npr. sok od grejpa i određene lijekove) tokom liječenja amiodaronom.

Ostale interakcije s amiodaronom (vidjeti dio 4.4) Ne preporučuje se istodobna primjena amiodarona u kombinaciji sa sofosbuvikom jer može dovesti do ozbiljne simptomatske bradikardije.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Zbog njegovog efekta na štitnjaču ploda, kontraindicirana je primjena amiodarona u trudnoći, osim u iznimnim okolnostima kad je korist od liječenja veća od rizika.

Dojenje

Amiodaron Farmavita se u značajnim količinama izlučuje majčinim mlijekom, te je njegova primjena tokom dojenja kontraindicirana.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Nije primjenjivo.

4.8 Neželjeni efekti

Sljedeći neželjeni efekti razvrstani su prema MedRA klasifikaciji organskih sistema i prema učestalosti: vrlo često (≥ 10), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

MedRA klasifikacija organskih sistema	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema				hemolitička anemija, aplastična anemija, trombocitopenija	neutropenija, agranulocitoza
Srčani poremećaji		bradikardija, obično umjerena i ovisna o dozi	nastanak ili pogoršanje aritmije, ponekad praćeno srčanim arestom (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5).	izrazita bradikardija i sinusni arest prijavljeni su u nekim slučajevima (u bolesnika sa disfunkcijom sinusnog čvora	Torsade de pointes (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

			Poremećaji provođenja (sinoatrijski blok, AV-blok različitog stupnja) (vidjeti dio 4.4.)	i/ili u starijih bolesnika).	
Endokrini poremećaji		hipotireoza, hipertireoza (ponekad smrtonosna) (vidjeti dio 4.4).		sindrom neodgovarajućeg izlučivanja antidiuretskog hormona (SIADH)	
Poremećaji oka	mikrodepoziti u rožnici, obično ograničeni na područje zjenice ¹			optička neuropatija/optički neuritis uz moguću progresiju do sljepoće (vidjeti dio 4.4).	
Poremećaji probavnog sistema	probavne smetnje (mučnina, povraćanje, poremećaji okusa) ²	konstipacija	suha usta		pankreatitis (akutni)

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene					granulomi, uključujući granulome koštane srži
Poremećaji jetre i žuči	izolirano povećanje serumskih transaminaza ³	akutni jetreni poremećaji s povišenim vrijednostima transaminaza u serumu i/ili žuticom, uključujući zatajenje jetre, ponekad fatalno (vidjeti dio 4.4)		kronična bolest jetre (pseudoalkoholni hepatitis, ciroza), ponekad smrtonosna (vidjeti dio 4.4).	
Poremećaji imunološkog sistema					angioneurotski edem (Quincke-ov edem), anafilaktička reakcija, anafilaktički šok
Pretrage				povećan serumski kreatinin	
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije					primarna disfunkcija presatka nakon transplantacije srca (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji metabolizma i prehrane					smanjen apetit
Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva					sindrom sličan lupusu
Poremećaji		tremor ili drugi	senzorni,	cerebelarna	parkinsonizam
živčanog sistema		ekstrapiramidalni simptomi, poremećaji spavanja uključujući i noćne more	motorni ili miješani oblici perifernih neuropatija i/ili miopatija (obično reverzibilni nakon prestanka liječenja, vidjeti dio 4.4).	ataksija, benigna intrakranijalna hipertenzija, glavobolje	,parosmija

Psihijatrijski poremećaji		smanjeni libido			delirij (uključujući konfuziju), halucinacije
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				epididimitis, impotencija	
Poremećaji dišnog sistema, prsišta i sredoprsja		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 tokom dugotrajnog liječenja velikim dnevnim dozama te polako nestaje nakon prestanka liječenja, ekcem		eritem tokom radioterapije, kožni osipi, koji su obično nespecifični, ekfolijativni dermatitis, alopecija	urtikarija, teške kožne reakcije poput toksične epidermalne nekrolize (TEN), Stevens-Johnsonov sindrom (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).

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

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletne 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 korist/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALIMBIH. 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 prijavu sumnje 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 Agencije za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Malo je podataka o akutnom predoziranju s velikim dozama amiodarona. Prijavljeno je nekoliko slučajeva sinusne bradikardije, srčanog bloka, napada ventrikulske tahikardije, *torsades de pointes*, zatajenja cirkulacije i oštećenja jetre.

Liječenje je simptomatsko. Posebno se preporučuje, nadzor rada srca tokom dužeg razdoblja. Ni amiodaron ni njegovi metaboliti ne mogu se dijalizirati.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiaritmik, skupina III

ATC oznaka: C01BD01

Mehanizam djelovanja

Antiaritmijska svojstva

- produženje 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
- produženje refraktorne faze i smanjenje podražljivosti srčanog mišića na razini predkomore, čvora i komore
- usporenje provođenja i produženje refraktornih faza u akcesornim atrioventrikularnim putevima.

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 pritiska i perifernog otpora te izostanka bilo kakvog negativnog inotropnog djelovanja.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Provedena je meta-analiza trinaest kontroliranih, randomiziranih, prospektivnih ispitivanja, u koje je bilo uključeno 6553 bolesnika s nedavnim infarktom miokarda (78%) ili hroničnim 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 ispitivanja).

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

- Udarca 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; 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

- Udarca 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 istodobno, uz primjenu uobičajene udarne doze.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Amiodaron je lijek sporoga prolaza i visokoga afiniteta prema tkivima.

Njegova biodostupnost nakon oralne 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 jedne sedmice uzimanja (raspon od nekoliko dana do dvije sedmice).

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 tokom 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

Ispitivanja karcinogenosti amiodarona na štakorima tokom dvije godine pokazala su utjecaj amiodarona na rast folikularnog tumora štitnjače (adenomi i/ili karcinomi) u oba spola pri klinički relevantnoj izloženosti. Budući da su rezultati mutagenosti bili negativni, umjesto genotoksičnog mehanizma djelovanja, epigenetski mehanizam djelovanja je predložen za ovaj način nastanka tumora. U miševa, karcinomi nisu opaženi, a folikularna hiperplazija štitnjače ovisila je o dozi. Navedeni učinci na štitnjaču u štakora i miševa najvjerojatnije su posljedica učinka amiodarona na sintezu i /ili otpuštanje hormona štitnjače. Smatra se da je značaj ovih podataka za ljude mali.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

kukuruzni škrob
laktoza hidrat
povidon
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
škrob, prethodno geliran.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine od datuma proizvodnje.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati pri temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju.

6.5 Vrsta i sadržaj unutarnjeg pakovanja (spremnika)

60 (4x15) tableta u PVC/Al blisteru.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nije primjenjivo.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO,
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

FARMAVITA d.o.o. SARAJEVO
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:

Farmavita d.o.o. Sarajevo
Igmanska 5a, 71320 Vogošća, Bosna i Hercegovina.

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

AMIODARON FARMAVITA, 200 mg, tableta: 04-07.3-2-8270/23 od 17.07.2024.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA OPISA SVOJSTAVA LIJEKA :

17.07.2024.