

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### **1. IME LEKA**

Amiodaron Actavis, 200 mg, tablete

INN: amjodaron

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna tableta sadrži 200 mg amjodaron-hidrohlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Tablete.

Okrugle, bikonveksne tablete, bele boje sa utisnutom podeonom linijom na jednoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Prevenција ponovnog javljanja:

- ventrikularne tahikardije koja ugrožava život: terapija se mora započeti u bolničkim uslovima i pod nadzorom;
- dokumentovana simptomatska i onesposobljavajuća ventrikularna tahikardija;
- dokumentovana supraventrikularna tahikardija kad se, kod pacijenata sa rezistentnim oblikom bolesti, utvrdi potreba za primenom terapije ili kod pacijenata kod kojih je primena drugih lekova kontraindikovana;
- ventrikularna fibrilacija.

Terapija supraventrikularne tahikardije: usporavanje ili redukovanje atrijalne fibrilacije ili atrijalnog flatera. Amjodaron se može primenjivati kod pacijenata sa koronarnom arterijskom bolešću i/ili disfunkcijom leve komore (videti odeljak 5.1).

#### Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost primene amjodarona kod dece nije ustanovljena.

Trenutno dostupni podaci opisani su u odeljcima 5.1 i 5.2, međutim ne može se dati preporuka o doziranju.

#### **4.2. Doziranje i način primene**

##### *Inicijalna terapija*

Uobičajeni režim doziranja je 3 tablete dnevno u periodu od 8 do 10 dana.

U nekim slučajevima, za inicijalnu terapiju primenjuvane su veće doze (4 do 5 tableta dnevno), uvek kratkotrajno i pod elektrokardiografskim nadzorom.

### Terapija održavanja

Potrebno je odrediti minimalnu delotvornu dozu, koja se razlikuje od pacijenta do pacijenta, a u rasponu je od polovine tablete dnevno (1 tableta na svaka 2 dana) do 2 tablete dnevno.

### 4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na jod ili amjodaron ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Sinusna bradikardija i sinoatrijalni blok. Kod pacijenata sa teškim poremećajima sprovodljivosti srca (atrioventrikularni blok visokog stepena, bifascikularni ili trifascikularni blok) ili bolešću sinusnog čvora, amjodaron se jedino sme primeniti kod onih pacijenata kojima je ugrađen pejsmejker.
- Utvrđeni poremećaji štitaste žlezde ili postojanje poremećaja štitaste žlezde u istoriji bolesti. Testovi funkcije štitaste žlezde se moraju sprovesti kod svih pacijenata pre početka terapije.
- Primena amjodarona u kombinaciji sa lekovima koji mogu da izazovu *torsades de pointes* je kontraindikovana (videti odeljak 4.5)
- Trudnoća – osim u izuzetnim okolnostima (videti odeljak 4.6)
- Dojenje (videti odeljak 4.6).

### 4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Amjodaron može da izazove ozbiljne neželjene reakcije na nivou oka srca, pluća, jetre, štitaste žlezde, kože i perifernog nervnog sistema (videti odeljak 4.8). Kako ove reakcije mogu da budu odložene, pacijenti na dugotrajnoj terapiji se moraju pažljivo nadzirati. Kako su neželjena dejstva obično dozno-zavisna, treba davati najmanju efektivnu dozu održavanja.

Anestezija (videti odeljke 4.5 i 4.8): pre operacije, anesteziologa je potrebno obavestiti da je pacijent na terapiji amjodaronom.

#### Kardiološki poremećaji (videti odeljak 4.8)

Suviše visoka doza može da dovede do teške bradikardije i poremećaja sprovodljivosti sa pojavom idioventrikularnog ritma, naročito kod starijih pacijenata ili tokom terapije digitalisom. U ovim okolnostima, terapija amjodaronom se mora obustaviti. Ukoliko je potrebno, mogu se dati beta-adrenergički stimulatori ili glukagon. Zbog dugog poluvremena eliminacije amjodarona, ukoliko je bradikardija teška i simptomatska, potrebno je razmotriti ugradnju pejsmejкера.

Oralna primena amjodarona nije kontraindikovana kod pacijenata sa latentnom ili manifestnom srčanom insuficijencijom, ali je potreban oprez, jer se ponekad postojeća srčana insuficijencija može pogoršati. U takvim slučajevima, amjodaron se može primeniti sa drugom odgovarajućom terapijom.

Farmakološko dejstvo amjodarona dovodi do promena u EKG-u: produženje QT intervala (povezano sa produženom repolarizacijom), sa mogućim javljanjem U-talasa i deformisanih T-talasa; ove promene nisu odraz toksičnosti.

Srčana frekvencija može da se značajno uspori kod starijih osoba.

Lečenje se mora prekinuti u slučaju pojave AV bloka drugog ili trećeg stepena, sinoatrijalnog bloka ili bifascikularnog bloka.

Amjodaron ima slabo proaritmogeno dejstvo. Zabeležen je nastanak novih aritmija ili pogoršanje aritmija koje se leče, ponekad sa smrtnim ishodom. Važno je, ali je teško da se razlikuje izostanak efikasnosti leka od proaritmogenog dejstva, i da li je ili nije ovo povezano sa pogoršanjem stanja srčanog poremećaja. Proaritmogeno dejstvo se generalno javlja u kontekstu faktora koji produžuju QT interval, kao što su

interakcije lekova i/ili elektrolitni disbalans (videti odeljke 4.5 i 4.8). Uprkos produženju QT intervala, amjodaron pokazuje nisku aktivnost za izazivanje *torsades de pointes*.

Pre početka lečenja, preporučuje se da se sprovede EKG pregled i određivanje koncentracije kalijuma u serumu. Preporučuje se redovno kontrolisanje EKG-a tokom lečenja.

Amjodaron može da poveća prag defibrilacije i/ili prag pejsinga kod pacijenata sa ugrađenim defibrilatorom za kardioverziju ili pejsmejkerom, što može negativno da utiče na efikasnost uređaja. Preporučuje se redovno testiranje kako bi se utvrdilo pravilno funkcionisanje uređaja nakon početka lečenja ili promena u doziranju.

#### *Teška bradikardija (videti odeljak 4.5)*

Slučajevi teške, potencijalno po život opasne bradikardije i teških poremećaja srčane sprovodljivosti prijavljivani su kod pacijenata na terapiji amjodaronom u kombinaciji sa sofosbuvvirom u kombinaciji sa nekim drugim antivirusnim lekom sa direktnim dejstvom (DAA) koji se koristi u terapiji hepatitisa C (HCV), kao što su daklatasvir, simeprevir ili ledipasvir. Stoga se istovremena primena ovih lekova sa amjodaronom ne preporučuje.

Ukoliko ne može da se izbegne istovremena primena sa amjodaronom, pacijente treba pažljivo pratiti na početku terapije sofosbuvvirom u kombinaciji sa drugim DAA. Pacijenti za koje je poznato da su pod visokim rizikom od razvoja bradiaritmije, moraju da budu pod odgovarajućim i kontinuiranim praćenjem tokom najmanje 48 sati nakon započinjanja terapije sofosbuvvirom.

Zbog dugog poluvremena eliminacije amjodarona, takođe se mora sprovesti odgovarajuće praćenje pacijenata koji su završili terapiju amjodaronom u poslednjih nekoliko meseci i koji treba da počnu terapiju sofosbuvvirom u kombinaciji sa drugim DAA.

Pacijente koji primaju ove lekove za terapiju hepatitisa C u kombinaciji sa amjodaronom, sa ili bez drugih lekova koji usporavaju srčanu frekvenciju, treba upozoriti na simptome izazvane bradikardijom i srčanim blokom i savetovati ih da odmah potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju da se ti simptomi kod njih pojave.

#### Endokrini poremećaji (videti odeljak 4.8)

Amjodaron može da prouzrokuje hipotireozu ili hipertireozu, posebno kod pacijenata koji u istoriji bolesti imaju poremećaje funkcije štitaste žlezde. Stoga se pre lečenja kod svih pacijenata preporučuje klinički pregled i provera biohemijskih parametara, uključujući ultrasenzitivni TSH ( $_{US}TSH$ ), zatim redovno tokom lečenja u 6- mesečnim intervalima i nekoliko meseci nakon prestanka lečenja. Ovo je posebno važno kod starijih pacijenata. Kod pacijenata čija istorija bolesti ukazuje na povećan rizik od poremećaja funkcije štitaste žlezde, preporučuje se redovna procena. Potrebno je meriti vrednost  $_{US}TSH$  u serumu kada se sumnja na poremećaj štitaste žlezde.

Amjodaron sadrži jod pa stoga može da utiče na rezultate određenih ispitivanja funkcije štitaste žlezde (vezivanje radioaktivnog joda). Uprkos tome, ispitivanja funkcije štitaste žlezde se mogu sprovesti neometano (slobodan- $T_3$ , slobodan- $T_4$ ,  $_{US}TSH$ ). Amjodaron inhibira perifernu konverziju levotiroksina ( $T_4$ ) u trijodotironin ( $T_3$ ) i može da prouzrokuje izolovane biohemijske promene (povećanje slobodnog- $T_4$  u serumu, uz blago smanjenje ili normalne vrednosti slobodnog- $T_3$  u serumu) kod klinički eutireoidnih pacijenata. Ukoliko nema kliničkih ili daljih biohemijskih dokaza ( $_{US}TSH$ ) bolesti štitaste žlezde, nema potrebe za prekidanjem lečenja.

#### *Hipotireoidizam*

Na hipotireoidizam je potrebno posumnjati ukoliko se jave sledeći klinički znaci: povećanje telesne mase, nepodnošenje hladnoće, smanjena aktivnost, pojačana bradikardija. Dijagnoza je podržana povećanjem vrednosti serumskog  $_{US}TSH$  i prenatlaženim TSH odgovorom na TRH. Vrednosti  $T_3$  i  $T_4$  mogu da budu niske. Eutireoza se obično postiže u roku od 3 meseca nakon prestanka lečenja amjodaronom. U po život opasnim situacijama, lečenje amjodaronom se može nastaviti u kombinaciji sa levotiroksinom. Doza levotiroksina prilagođava se prema vrednosti TSH.

### Hipertireoidizam

Tokom lečenja ili do nekoliko meseci nakon prestanka lečenja amjodaronom može doći do nastanka hipertireoidizma. Klinički pokazatelji kao što su gubitak telesne mase, astenija, nemir, povećanje srčane frekvencije, pojava aritmije, angine i kongestivne srčane insuficijencije, treba da budu upozorenje za lekara. Dijagnozu podržava smanjenje vrednosti serumskog  $_{\text{US}}\text{TSH}$ , povećanje vrednosti  $\text{T}_3$  i smanjen TSH odgovor na TRH. Takođe može da se javi povećanje vrednosti reverznog  $\text{T}_3$  ( $\text{rT}_3$ ).

U slučaju hipertireoidizma, lečenje amjodaronom se mora prekinuti. Klinički oporavak se obično javlja u roku od nekoliko meseci, mada su bili prijavljeni teški slučajevi, ponekad sa smrtnim ishodom. Klinički oporavak prethodi normalizaciji testova funkcije štitaste žlezde.

Antitireoidni lekovi primenjivani su za lečenje teške hiperaktivnosti štitaste žlezde; inicijalno mogu biti neophodne velike doze. Ovo ne mora uvek da bude efikasno, pa može da bude potrebna istovremena primena visokih doza kortikosteroida (npr. 1 mg/kg prednizolona) tokom nekoliko nedelja.

### Poremećaji oka (videti odeljak 4.8)

Ukoliko se jave zamućenje ili slabljenje vida, neophodno je odmah izvršiti kompletan oftalmološki pregled, uključujući i pregled očnog dna. Pojava optičke neuropatije i/ili optičkog neuritisa zahteva prekid terapije amjodaronom, zbog mogućnosti progresije do slepila. Oftalmološki pregled se preporučuje jednom godišnje, ukoliko se ne jave zamućenje ili slabljenje vida.

### Hepatobilijarni poremećaji (videti odeljak 4.8)

Primena amjodarona može da bude povezana sa različitim hepatičkim poremećajima, uključujući cirozu, hepatitis, žuticu i hepatičku insuficijenciju. Prijavljeni su neki slučajevi sa smrtnim ishodom, uglavnom pri dugotrajnoj primeni leka, mada retko su se javili ubrzo nakon započinjanja terapije, naročito nakon intravenske primene. Preporučuje se redovno praćenje funkcije jetre, naročito vrednosti transaminaza, pre početka lečenja amjodaronom, a zatim redovno tokom lečenja u 6-mesečnim intervalima.

Na početku lečenja se može javiti povećanje vrednosti serumskih transaminaza (1,5-3 puta), što može da bude izolovan nalaz. Vrednosti se mogu normalizovati redukcijom doze ili ponekad spontano.

Mogu da se jave izolovani slučajevi akutnog poremećaja jetre sa povećanim vrednostima serumskih transaminaza i/ili žuticom; tada se terapija mora prekinuti.

Zabeleženi su slučajevi hronične bolesti jetre. Na ovu dijagnozu ukazuju promene u vrednostima laboratorijskih testova koje mogu biti minimalne (povećanje vrednosti transaminaza 1,5-5 puta) ili klinički znaci (moguća hepatomegalija) tokom terapije duže od 6 meseci. Zbog toga se preporučuje rutinsko praćenje testova funkcije jetre. Abnormalni rezultati kliničkih i laboratorijskih testova obično se vraćaju nakon prestanka lečenja, ali su bili prijavljeni i slučajevi sa smrtnim ishodom. Histološki nalazi mogu da liče na pseudohepatitis uzrokovan alkoholom, ali mogu da budu različiti i da uključuju cirozu.

Iako u literaturi nema zabeleženih slučajeva o potenciranju hepatičkih neželjenih reakcija povezanih sa alkoholom, pacijente treba savetovati da ograniče uzimanje alkohola tokom terapije amjodaronom.

### Poremećaji nervnog sistema (videti odeljak 4.8)

Amjodaron može da izazove perifernu senzomotornu neuropatiju i/ili miopatiju. Oba ova stanja mogu da budu teška, premda oporavak obično nastaje nekoliko meseci nakon prestanka lečenja amjodaronom, ali ponekad može da bude nepotpun.

### Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji (videti odeljak 4.8)

Pojava dispneje ili neproduktivnog kašlja može da bude u vezi sa pulmonalnom toksičnošću (pneumonitis usled preosetljivosti, alveolarni/intersticijalni pneumonitis ili fibroza, pleuritis, pneumonitis u organizaciji s obliterišućim bronhiolitisom (engl. *bronchiolitis obliterans organising pneumonitis*). Ispoljeni simptomi mogu da uključe dispneju (koja može da bude teška i neobjašnjena trenutnim kardiološkim statusom), neproduktivni kašalj i pogoršanje opšteg stanja (zamor, gubitak telesne mase i povišena telesna temperatura).

Početak je obično spor, ali može da bude brzo progresivan. Iako je većina slučajeva prijavljena vezano za dugotrajnu primenu leka, nekoliko se javilo ubrzo nakon započinjanja terapije.

Potrebna je pažljiva klinička procena pacijenta, uzimajući u razmatranje da se uradi rendgen grudnog koša, pre početka lečenja. Ovo treba ponoviti ukoliko se tokom lečenja sumnja na pulmonalnu toksičnost, uz testove plućne funkcije, uključujući, gde je moguće, određivanje transfer-faktora. Inicijalne radiološke promene mogu da budu teške za razlikovanje od kongestije plućne vene. Pulmonalna toksičnost je obično bila reverzibilna nakon rane obustave terapije amjodaronom, sa ili bez terapije kortikosteroidima. Klinički simptomi se često povlače u roku od nekoliko nedelja, što prati sporije poboljšanje radiološkog nalaza i plućne funkcije. Kod nekih pacijenata se stanje može pogoršati uprkos prekidu lečenja amjodaronom.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva (videti odeljak 4.8)

Pacijente je potrebno savetovati da izbegavaju izlaganje suncu i da preduzimaju mere zaštite od sunca tokom lečenja, jer pacijenti na terapiji amjodaronom mogu da postanu prekomerno osetljivi na sunčevu svetlost, što može da perzistira nekoliko meseci nakon prekida terapije amjodaronom. U većini slučajeva simptomi su ograničeni na peckanje, žarenje i crvenilo kože izložene suncu, ali se mogu videti i teške fototoksične reakcije sa plikovima.

#### *Teške bulozne reakcije*

Zabeležene su po život opasne ili čak smrtonosne reakcije na koži *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN) (videti odeljak 4.8). Ako se pojave simptomi ili znaci SJS i TEN (npr. progresivni kožni osip često sa plikovima ili lezijama sluznice) lečenje amjodaronom se mora odmah prekinuti.

#### Interakcije leka (videti odeljak 4.5)

Ne preporučuje se istovremena primena amjodarona sa sledećim lekovima: beta blokatori, inhibitori kalcijumskih kanala koji smanjuju srčanu frekvenciju (verapamil, diltiazem), stimulatívni laksativi koji mogu da izazovu hipokalemiju.

Zabeleženo je povećanje koncentracije flekainida u plazmi tokom istovremene primene sa amjodaronom. Neophodno je shodno tome smanjiti dozu flekainida i pacijenta pažljivo pratiti.

## **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

### Farmakodinamske interakcije

- Lekovi koji izazivaju *torsades de pointes* ili produženje QT intervala
  - Lekovi koji izazivaju *torsades de pointes*

Kombinovana terapija sa sledećim lekovima koji produžuju QT interval je kontraindikovana (videti odeljak 4.3) zbog povećanog rizika od *torsades de pointes*, na primer:

- antiaritmici grupe Ia, npr. hinidin, prokainamid, dizopiramid,
- antiaritmici grupe III, npr. sotalol, bretilijum,
- intravenski eritromicin, injekcije kotrimoksazola ili pentamidina
- neki antipsihotici, npr. hlorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimoqid, haloperidol, amisulpirid i sertindol
- litijum i triciklični antidepresivi, npr. doksepin, maprotilin, amitriptilin
- određeni antihistaminici, npr. terfenadin, astemizol, mizolastin
- antimalarici, npr. hinin, meflokvín, hlorokvin, halofantrin
- moksifloksacin

o Lekovi koji izazivaju produženje QT intervala

Istovremena primena amjodarona sa lekovima za koje je poznato da produžuju QT interval (kao što je klaritromicin), mora da bude zasnovana na pažljivoj proceni potencijalnih rizika i koristi za svakog pacijenta posebno, jer rizik od nastanka *torsades de pointes* može biti povećan i pacijenti se moraju pratiti zbog produženja QT intervala.

#### *Fluorohinoloni*

Istovremenu primenu amjodarona sa fluorohinolonom treba izbegavati (istovremena primena sa moksifloksacinom je kontraindikovana). Zabeleženi su retki slučajevi produženja QTc intervala, sa ili bez *torsades de pointes*, kod pacijenata koji su uzimali amjodaron sa fluorohinolonom (videti odeljak 4.3).

- Lekovi koji smanjuju srčanu frekvenciju ili izazivaju poremećaje automatizma ili sprovodljivosti srca

Kombinovana terapija sa sledećim lekovima se ne preporučuje:

- o Beta blokatori ili inhibitori kalcijumskih kanala koji smanjuju srčanu frekvenciju (verapamil, diltiazem); može da se ispolji potenciranje negativnih hronotropnih osobina i efekat usporavanja sprovodljivosti.

- Lekovi koji mogu da izazovu hipokalemiju

Kombinovana terapija sa sledećim lekovima se ne preporučuje:

- o Stimulativni laksativi koji mogu da izazovu hipokalemiju, što povećava rizik od *torsades de pointes*; treba koristiti druge vrste laksativa.

Neophodan je oprez pri kombinovanoj terapiji sa sledećim lekovima koji takođe mogu da izazovu hipokalemiju i/ili hipomagnezemiju, npr. diuretici, sistemski kortikosteroidi, tetrakosaktid, intravenski amfotericin. +

U slučaju hipokalemije, moraju se preduzeti korektivne mere i praćenje QT intervala. U slučaju *torsades de pointes* ne smeju se davati antiaritmici; može se pokrenuti pejsing i može se primeniti intravenski magnezijum.

- Opšta anestezija

Savetuje se oprez kod pacijenata koji se podvrgavaju opštoj anesteziji ili dobijaju visoke doze kiseonika u terapiji kiseonikom.

Potencijalno teške komplikacije bile su prijavljene kod pacijenata koji su uzimali amjodaron i bili u opštoj anesteziji: bradikardija koja ne daje odgovor na atropin, hipotenzija, poremećaji sprovodljivosti, smanjen minutni volumen srca.

Zabeleženo je nekoliko slučajeva respiratornog distres sindroma kod odraslih pacijenata, ponekad sa smrtnim ishodom, najčešće u periodu odmah nakon operacije, što može da upućuje na moguću interakciju sa visokim dozama kiseonika.

#### Uticaj amjodarona na druge lekove

Amjodaron i/ili njegov metabolit, desetilamjodaron, inhibiraju CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 i P-glikoprotein (P-gp) i mogu da povećaju izloženost njihovim supstratima. Usled dugog poluvremena eliminacije amjodarona, interakcije se mogu zapaziti i nekoliko meseci nakon završetka terapije amjodaronom.

- Supstrati P-glikoproteina (P-gp)

Amjodaron je inhibitor P-gp. Pri istovremenoj primeni sa P-gp supstratima očekuje se povećanje izloženosti ovim supstratima.

o *Digoksin*

Primena amjodaronu kod pacijenta koji je već na terapiji digoksinom, dovede do povećanja koncentracije digoksina u plazmi i tako precipitirati simptome i znake povezane sa visokim koncentracijama digoksina u krvi. Preporučuje se klinički nadzor i praćenje EKG-a i biohemijskih parametara, a dozu digoksina treba prepoloviti. Takođe je moguće sinergističko dejstvo na srčanu frekvenciju i atrioventrikularno sprovođenje.

#### *o Dabigatran*

Potreban je oprez pri istovremenoj primeni amjodaronu i dabigatrana zbog rizika od krvarenja. Može da bude potrebno prilagođavanje doze dabigatrana, prema njegovom sažetku karakteristika leka.

#### • Supstrati CYP 2C9

Amjodaron inhibicijom CYP 2C9 uzrokuje povećanje koncentracije oralnih antikoagulanasa (varfarin) i fenitoina u plazmi.

#### *o Varfarin*

Doza varfarina se mora shodno smanjiti. Preporučuje se češća kontrola protrombinskog vremena, tokom i nakon terapije amjodaronom.

#### *o Fenitoin*

Doza fenitoina se mora smanjiti ukoliko se jave znaci predoziranja (neurološki znaci) i može se meriti koncentracija fenitoina u plazmi.

#### Supstrati CYP P450 3A4

Kada se ovi lekovi primenjuju istovremeno sa amjodaronom, inhibitorom CYP 3A4, to može da rezultira većim koncentracijama ovih lekova u plazmi, što može da dovede do mogućeg povećanja njihove toksičnosti:

#### *o Ciklosporin*

Pri kombinovanoj primeni, koncentracija ciklosporina u plazmi se može povećati dvostruko. Može biti neophodno smanjenje doze ciklosporina da bi se koncentracija u plazmi održala u okviru terapijskog raspona.

#### *o Statini*

Rizik od mišićne toksičnosti (npr. rabdomioliza) je povećan kod istovremene primene amjodaronu i statina koji se metabolišu pomoću CYP 3A4, kao što su simvastatin, atorvastatin i lovastatin. Preporučuje se upotreba statina koji se ne metabolišu putem CYP 3A4 kada se primenjuju u kombinaciji sa amjodaronom.

#### *o Drugi lekovi koji se metabolišu putem citohroma P450 3A4*

Primeri takvih lekova su lidokain, takrolimus, sildenafil, fentanil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin i kolhicin.

#### Supstrati CYP 2D6

#### *o Flekainid*

S obzirom na to da se flekainid uglavnom metaboliše putem CYP 2D6, inhibicijom tog izoenzima amjodaron može da poveća koncentraciju flekainida u plazmi. Savetuje se smanjivanje doze flekainida za 50% i pažljivo praćenje pacijenta na ispoljavanje neželjenih dejstava. U ovakvim slučajevima, izrazito je preporučljivo praćenje koncentracije flekainida u plazmi.

#### Uticaj drugih lekova na amjodaron

CYP 3A4 inhibitori i CYP 2C8 inhibitori mogu da imaju potencijal inhibicije metabolizma amjodarona i da povećaju izloženost amjodaronu.

Preporučuje se izbegavanje primene inhibitora CYP 3A4 tokom terapije amjodaronom.

Sok od grejpfruta inhibira citohrom P450 3A4 i može da poveća koncentraciju amjodarona u plazmi. Sok od grejpfruta se mora izbegavati tokom oralne terapije amjodaronom.

#### Druge interakcije lekova sa amjodaronom

Ne preporučuje se istovremena primena amjodarona sa sofosbuvikom u kombinaciji sa drugim HCV antivirusnim lekom sa direktnim dejstvom (kao što su daklatasvir, simeprevir ili ledipasvir), jer može da dovede do ozbiljne simptomatske bradikardije. Mehanizam nastanka ove bradikardije je nepoznat.

Ukoliko se istovremena primena ne može izbeći, preporučuje se kardiološki nadzor (videti odeljak 4.4).

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primeni amjodarona kod trudnica da bi se doneo zaključak o mogućoj toksičnosti. Međutim, imajući u vidu njegovo dejstvo na štitastu žlezdu fetusa, amjodaron je kontraindikovano tokom trudnoće, osim u izuzetnim okolnostima.

Ukoliko se, zbog dugog poluvremena eliminacije, obustavljanje primene leka razmatra pre planiranog začeća, potrebno je proceniti rizik od pojave životno-ugrožavajućih aritmija u odnosu na potencijalno štetno dejstvo na fetus.

### Dojenje

Amjodaron se izlučuje u majčino mleko u značajnoj količini, pa je dojenje kontraindikovano tokom terapije amjodaronom.

## **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama može da bude smanjena kod pacijenata sa kliničkim simptomima poremećaja oka izazvanih amjodaronom.

## **4.8. Neželjena dejstva**

Sledeće neželjene reakcije grupisane su prema klasama sistema organa i rangirane prema učestalosti, koristeći sledeću konvenciju: veoma često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) povremeno ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retko ( $< 1/10000$ ), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

### Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma retko:

- hemolitička anemija
- aplastična anemija
- trombocitopenija



Bilo je slučajnih nalaza granuloma koštane srži kod pacijenata koji uzimaju amjodaron. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat.

### Kardiološki poremećaji

Često:

- bradikardija, generalno umerena i dozno-zavisna

Povremeno:

- nastanak ili pogoršanje aritmija, ponekad praćeno srčanim zastojem (videti odeljke 4.4 i 4.5.)
- poremećaji sprovođenja (sinoatrijalni blok, AV blok različitog stepena) (videti odeljak 4.4)

Veoma retko:

- izrazita bradikardija ili sinusni zastoj kod pacijenata sa poremećajem funkcije sinusnog čvora i/ili kod starijih pacijenata

Nepoznato:

- *torsade de pointes* (videti odeljke 4.4 i 4.5)

### Endokrini poremećaji (videti odeljak 4.4)

Često:

- hipotireoidizam
- hipertireoidizam, ponekad sa smrtnim ishodom

Veoma retko:

- sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)

### Poremećaji oka

Veoma često:

- kornealni mikrodepoziti, koji su uobičajeno ograničeni na područje ispod zenice, a obično su primetni samo pri pregledu biomikroskopom (slit-lampom). Oni mogu da budu udruženi sa vizuelnom percepcijom obojenih krugova u blještavom svetlu ili zamagljenim vidom. Kornealni mikrodepoziti se sastoje od naslaga složenih lipida i odlikuje ih reverzibilnost nakon prestanka terapije. Smatra se da su ovi depoziti u suštini benigni i ne zahtevaju prekid terapije amjodaronom.

Veoma retko:

- Optička neuropatija / neuritis, koji mogu da progrediraju do slepila (videti odeljak 4.4).

### Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često:

- benigni gastrointestinalni poremećaji (mučnina, povraćanje, disgeuzija) koji se obično pojavljuju posle udarne doze i povlače se posle smanjenja doze.

### Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Nepoznato:

- granulom, uključujući granulom koštane srži.

### Hepatobilijarni poremećaji (videti odeljak 4.4)

Veoma često:

- izolovani porast vrednosti transaminaza u serumu, koji je obično umeren (1,5 do 3 puta veći od normalnih vrednosti) i koji se javlja na početku terapije. One se mogu vratiti na normalne vrednosti nakon smanjenja doze ili čak i spontano.

Često:

- akutni poremećaji funkcije jetre sa visokim vrednostima serumskih transaminaza i/ili žuticom, uključujući insuficijenciju jetre, ponekad sa smrtnim ishodom

Veoma retko:

- hronično oboljenje jetre (pseudoalkoholni hepatitis, ciroza), ponekad sa smrtnim ishodom

#### Poremećaji imunskog sistema

Nepoznato:

- angioedem (bilo je nekih prijavljenih slučajeva angioedema, iako tačna učestalost nije poznata)

#### Ispitivanja

Veoma retko:

- porast vrednosti kreatinina u krvi

#### Poremećaji nervnog sistema

Često:

- ekstrapiramidalni tremor, kod koga regresija obično nastupa posle smanjenja doze ili obustave terapije
- noćne more
- poremećaji spavanja

Povremeno:

- periferna senzomotorna neuropatija i/ili miopatija, koja je obično reverzibilna nakon prekida lečenja (videti odeljak 4.4)

Veoma retko:

- cerebelarna ataksija, kod koje regresija obično nastupa posle smanjenja doze ili obustave terapije
- benigna intrakranijalna hipertenzija (cerebralni pseudotumor)
- glavobolja
- vertigo

#### Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Veoma retko:

- *epididimoorhitis*

- impotencija

### Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često:

- pulmonalna toksičnost [pneumonitis usled preosetljivosti, alveolarni/intersticijalni pneumonitis ili fibroza, pleuritis, pneumonitis u organizaciji s obliterišućim bronhiolitisom (engl. *bronchiolitis obliterans organising pneumonitis*, BOOP)], ponekad sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4)

Veoma retko:

- bronhospazam kod pacijenata sa teškom respiratornom insuficijencijom, a naročito kod pacijenata sa astmom
- kod operativnog zahvata (moguća interakcija sa visokim koncentracijama kiseonika) (videti odeljke 4.4 i 4.5)

Nepoznato:

- plućna hemoragija (bilo je nekih prijavljenih slučajeva plućne hemoragije, iako tačna učestalost nije poznata)

### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Veoma često:

- fotosenzitivnost (videti odeljak 4.4)

Često:

- sivo-plava ili plavičasta pigmentacija kože koja je izložena svetlosti, naročito na licu, u slučaju dugotrajne primene sa visokim dnevnim dozama; ovakve pigmentacije lagano nestaju nakon prekida lečenja

Veoma retko:

- eritem u toku ciklusa radioterapije
- osipi po koži, obično nespecifični
- ekfolijativni dermatitis
- alopecija

Nepoznato:

- teške bulozne reakcije na koži koji mogu ugroziti život pacijenta (*Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN). Ako se pojave simptomi ili znaci SJS i TEN (npr. progresivni osip na koži često sa plikovima ili lezijama sluznice), lečenje amjodaronom se mora odmah prekinuti)
- urtikarija

### Vaskularni poremećaji

Veoma retko:

- vaskulitis

### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

## 4.9. Predoziranje

Malo informacija je dostupno o akutnom predoziranju amjodaronom za oralnu primenu. Prijavljeno je nekoliko slučajeva sinusne bradikardije, srčanog bloka, ventrikularne tahikardije, *torsades de pointes*, cirkulatornog kolapsa i oštećenja jetre.

U slučaju predoziranja lečenje treba da bude simptomatsko, može da bude primenjena gastrična lavaža kako bi se redukovala resorpcija, pored primene opštih suportivnih mera. Pacijent se mora nadzirati i ukoliko se pojavi bradikardija mogu se dati beta-adrenergički stimulatori ili glukagon.

Takođe mogu da se jave napadi ventrikularnih tahikardija koji spontano prolaze. Usled farmakokinetike amjodarona, preporučuje se odgovarajuće i produženo praćenje pacijenta, naročito kardiološkog stanja.

Amjodaron i njegovi metaboliti ne mogu se odstraniti dijalizom.

## 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Antiaritmici, grupa III

**ATC šifra:** C01BD01

*Antiaritmička svojstva:*

- Produženje 3. faze akcionog potencijala srčanih vlakana, u osnovi izazvano redukcijom kalijumske struje (*Vaughan Williams* klasa III).
- Bradikardijsko dejstvo koje se postiže redukovanjem sinusnog automatizma. Ovo dejstvo se ne poništava atropinom;
- Nekompetitivno alfa- i beta-adrenergičko dejstvo;
- Usporavanje sinoatrijalnog, atrijalnog i nodalnog sprovođenja, izrazitije što je ritam brži;
- Ne izaziva promene intraventrikularnog sprovođenja;
- Produženje refraktornih perioda i smanjuje ekscitabilnost miokarda na atrijalnom, nodalnom i ventrikularnom nivou;
- Usporavanje sprovođenja i produžavanje refraktornih perioda atrioventrikularnih akcesornih puteva.

### *Ostale karakteristike:*

- Smanjenje potrošnje kiseonika zahvaljujući umerenom smanjenju perifernog otpora i smanjenom srčanom frekvencijom;
- Pojačana koronarna cirkulacija zbog direktnog dejstva na glatku muskulaturu krvnih sudova miokarda i održavanje minutnog volumena smanjivanjem pritiska i perifernog otpora, uz odsustvo negativnih inotropnih efekata.

Izvršena je meta-analiza 13 prospektivnih, randomizovanih, kontrolisanih studija, u kojima su učestvovala 6553 pacijenta sa nedavnim infarktomiokarda (78%) ili hroničnom srčanom insuficijencijom (22%). Srednje vreme praćenja pacijenata bilo je u rasponu od 0,4 do 2,5 godine. Srednja dnevna doza održavanja bila je 200 do 400 mg.

Ova meta-analiza pokazala je da amjodaron značajno smanjuje ukupnu smrtnost, za 13% (95% CI: 0,78-0,99;  $p=0,030$ ) a za 29% smrtnost vezanu za poremećaje srčanog ritma (95% CI: 0,59-0,85;  $p=0,0003$ ). Ovi rezultati se, ipak, moraju oprezno tumačiti zbog heterogenosti različitih studija (razlike su se uglavnom odnosile na uključenu populaciju, vreme praćenja, primenjenu metodologiju i rezultate studija).

Procenat pacijenata koji su prekinuli terapiju bio je veći u grupi na amjodaronu (41%) nego u grupi na placebo (27%).

Kod 7% pacijenata koji su uzimali amjodaron razvio se hipotireoidizam, u odnosu na 1% u grupi na placebo. Dijagnoza hipertireoidizma postavljena je kod 1,4% pacijenata na amjodaronu, u odnosu na 0,5% među pacijentima koji su uzimali placebo.

Intersticijalna pneumopatija se javila kod 1,6% pacijenata koji su uzimali amjodaron, a kod 0,5% pacijenata iz grupe na placebo.

### Pedijatrijska populacija

Kontrolisane kliničke studije nisu sprovedene kod dece. U objavljenoj literaturi, bezbednost primene amjodarona je procenjena kod 1118 dece sa različitim tipovima aritmija.

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima korišćene su sledeće doze:

- inicijalna doza: 10-20 mg/kg/dan tokom 7 do 10 dana (tj. 500 mg/m<sup>2</sup>/dan izraženo na telesnu površinu)
- doza održavanja: trebalo bi koristiti minimalnu efektivnu dozu; s obzirom na individualne odgovore ona se kreće u rasponu od 5-10 mg/kg/dan (tj. 250 mg/m<sup>2</sup>/dan izraženo na telesnu površinu).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

Amjodaron je jedinjenje koje se sporo transportuje i poseduje visok afinitet prema tkivima.

Bioraspoloživost oralno primenjenog amjodarona razlikuje se od pacijenta do pacijenta i u opsegu je od 30% do 80% (srednja vrednost 50%). Maksimalne koncentracije leka u plazmi se, posle jednokratne doze, dostižu u periodu od 3 do 7 sati. Terapijsko dejstvo se, u proseku, postiže u periodu od nedelju dana (od nekoliko dana do dve nedelje).

Poluvreme eliminacije amjodarona je dugo, sa upadljivim individualnim varijacijama (20 do 100 dana). Tokom prvih dana terapije, lek se kumulira u većini tkiva, posebno u masnom tkivu. Eliminacija počinje posle nekoliko dana, a odnos unosa/eliminacije dostiže ravnotežu posle 1 do nekoliko meseci, zavisno od pacijenta.

Takve karakteristike opravdavaju primenu udarnih doza u cilju brzog postizanja nivoa tkivnog preuzimanja neophodnog za terapijsko dejstvo.

Izvesna količina joda se izlučuje u urinu u obliku jodida, tj. 6 mg/24 sata pri primeni dnevne doze od 200 mg. Ostatak jedinjenja, a shodno tome i najveći deo joda, izlučuje se stolicom posle transporta kroz jetru.

S obzirom na to da se urinom eliminišu zanemarljive količine leka, pacijenti sa insuficijencijom bubrega mogu se lečiti uobičajenim dozama leka.

Eliminacija se, po prekidu terapije, nastavlja tokom nekoliko meseci. Treba imati na umu da rezidualno dejstvo može da traje od 10 dana do 1 mesec.

Amjodaron se metaboliše uglavnom pomoću CYP3A4 i CYP2C8. Amjodaron i njegov metabolit desetilamjodaron pokazuju potencijal *in vitro* inhibicije CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 i CYP2C8. Amjodaron i desetilamjodaron imaju takođe potencijal za inhibiciju nekih transporterata, kao što su P-gp i transporterata organskih katjona (OCT2) (jedna studija pokazuje 1,1% povećanje koncentracije kreatinina (supstrata OCT2). Podaci iz *in vivo* ispitivanja opisuju interakcije amjodarona sa supstratima CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 i P-gp.

#### Pedijatrijska populacija

Kontrolisane kliničke studije nisu sprovedene kod dece.

Dostupni podaci iz literature, koji su ograničeni, ne pokazuju razliku u farmakokinetičkim parametrima između odraslih i dece.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti kod pacova, amjodaron je izazvao povećanje broja tireoidnih folikularnih tumora (adenoma i/ili karcinoma) kod oba pola, pri klinički značajnim izloženostima. Kako su nalazi mutagenosti bili negativni, indukcija ovog tipa tumora objašnjava se epigenetskim pre nego genotoksičnim mehanizmom.

U studijama kod miševa, nije uočena pojava karcinoma, ali je zabeležena dozno zavisna tireoidna folikularna hiperplazija. Ova dejstva na tireoidne žlezde kod pacova i miševa javila su se verovatno zbog dejstva amjodarona na sintezu i/ili oslobađanje tireoidnih hormona. Ovi nalazi imaju mali značaj za humanu populaciju.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Skrob, kukuruzni;  
Celuloza, mikrokristalna;  
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;  
Povidon K-30;  
Magnezijum-stearat.

### **6.2. Inkompatibilnost**

Nije primenljivo.

### **6.3. Rok upotrebe**

3 (tri) godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 25°C, u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti i vlage.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je Alu/PVC blister koji sadrži 10 tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera (ukupno 60 tableta) i Uputstvo za lek.

### **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

ACTAVIS D.O.O. BEOGRAD  
Đorđa Stanojevića 12, Beograd

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj prve dozvole: 03-7548/1-92  
Broj obnove dozvole: 515-01-01383-19-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 24.11.1993.  
Datum obnove dozvole: 25.10.2019.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Oktoabar, 2019.