

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Cordarone[®], 150 mg/3 mL, rastvor za injekciju
INN: amjodaron

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna ampula od 3 mL rastvora za injekciju sadrži 150 mg amjodaron-hidrohlorida.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: jedna ampula (3 mL rastvora za injekciju) sadrži 60 mg benzilalkohola (videti odeljak 4.4).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistar, bledožut rastvor bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Ozbiljni poremećaji srčanog ritma, kada terapija oralnim putem nije prikladna, naročito kod:

- atrijalne aritmije sa brzim ventrikularnim ritmom;
- tahikardije kod *Wolff-Parkinson-White* sindroma;
- dokumentovane simptomatske i onesposobljavajuće ventrikularne aritmije.

Kardiopulmonalna reanimacija u slučaju srčanog zastoja zbog ventrikularne fibrilacije rezistentne na eksterne elektrošokove.

4.2. Doziranje i način primene

Zbog formulacije leka, ne treba ga koristiti u koncentraciji koja je manja od dve ampule u 500 mL.

Pri tome za razblaživanje treba koristiti isključivo izotonični rastvor glukoze.

U rastvor za infuziju nemojte dodavati ni jedan drugi lek.

Amjodaron se mora davati preko centralne vene, izuzev u slučaju kardiopulmonalne reanimacije u slučaju srčanog zastoja izazvanog ventrikularnom fibrilacijom rezistentnom na eksterni elektrošok, kada se, zbog nepristupačnosti centralne vene, može iskoristiti neka od perifernih vena (videti odeljak 4.4 Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka).

Ozbiljni poremećaji ritma ukoliko se oralna primena leka smatra nepodesnom, osim za potrebe kardiopulmonalne reanimacije u slučaju srčanog zastoja izazvanog ventrikularnom fibrilacijom rezistentnom na eksterni elektrošok:

Infuzija preko centralne vene

- **Inicijalna terapija:** prosečno 5 mg/kg u izotoničnom rastvoru glukoze (ukoliko je moguće, korišćenjem električnog šprica) tokom 20 minuta do 2 sata, 2-3 puta u toku 24 sata. Kratkotrajno dejstvo leka zahteva nastavak primene infuzije.

Terapija održavanja: 10 do 20 mg/kg dnevno (u proseku 600 do 800 mg u toku 24 sata, do najviše 1,2 g u toku 24 sata), u 250 mL izotoničnog rastvora glukoze, tokom nekoliko dana.

Od prvog dana infuzije potrebno je započeti prelazak na oralnu terapiju amjodaronom (3 tablete dnevno). Ova doza se može povećati do 4 ili čak 5 tableta dnevno.

Kardiopulmonalna reanimacija u slučaju srčanog zastoja zbog ventrikularne fibrilacije rezistentne na eksterne elektrošokove

Što se načina primene tiče, a imajući u vidu okolnosti na koje se ova indikacija odnosi, preporučuje se da se, ako je moguće odmah, za primenu koristi centralni venski kateter; ukoliko to nije moguće, lek se može dati preko najveće dostupne periferne vene, sa najvećim mogućim protokom.

- Inicijalna intravenska doza je 300 mg (ili 5 mg/kg), rastvorena u 20 mL 5% rastvora glukoze, koju treba brzo ubrizgati.

- U slučaju uporne ventrikularne fibrilacije može se razmotriti i naknadna intravenska primena doze od 150 mg (ili 2,5 mg/kg).

- Rastvor u špricu ne treba mešati sa drugim lekovima.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost primene amjodarona kod dece nije utvrđena.

Trenutno dostupne podatke možete videti u odeljku 5.1 i 5.2. Kako ovaj lek sadrži benzil-alkohol, njegova primena je kontraindikovana kod novorođenčadi, kao i kod dece mlađe od 3 godine (videti odeljak 4.4).

4.3. Kontraindikacije

- Poznata preosetljivost na jod ili amjodaron ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka 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, lek Cordarone 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.

- Teška respiratorna insuficijencija, cirkulatorni kolaps ili teška arterijska hipotenzija; hipotenzija, insuficijencija srca i kardiomiopatija su takođe kontraindikacije za intravensku primenu amjodarona kao bolus injekcije.

- Primena leka Cordarone u kombinaciji sa lekovima koji mogu da izazovu *torsades de pointes* je kontraindikovana (videti odeljak 4.5).

- Zbog sadržaja benzilalkohola, intravenska primena leka Cordarone je kontraindikovana kod novorođenčadi (rođenih u terminu) i prevremeno rođene dece, odojčadi i dece uzrasta do 3 godine.

- Trudnoća – osim u izuzetnim okolnostima (videti odeljak 4.6).

- Dojenje (videti odeljak 4.6).

Sve gore navedene kontraindikacije ne odnose se na upotrebu amjodarona u kardiopulmonalnoj reanimaciji ventrikularne fibrilacije rezistentne na električnu defibrilaciju.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Cordarone za intravensku primenu sme da se primenjuje samo u jedinicama posebne nege, pod stalnim praćenjem pacijenta (EKG i krvni pritisak).

Primena putem intravenske infuzije preferira se u odnosu na bolus zbog hemodinamskog efekta koji se ponekad javlja pri brzom ubrizgavanju (*videti odeljak 4.8*). Cirkulatorni kolaps može da bude izazvan suviše brzim davanjem ili predoziranjem leka (atropin je uspešno primenjivan kod ovakvih pacijenata sa prisutnom bradikardijom).

Amjodaron ne sme da se meša niti da se daje sa drugim lekovim u istom špricu. Ako mora da se nastavi lečenje amjodaronom, preporučuje se primena putem intravenske infuzije.

Ponovljena ili kontinuirana infuzija putem perifernih vena može da dovede do reakcija na mestu primene (*videti odeljak 4.8*). Kada se predviđa ponovljena ili kontinuirana infuzija, preporučuje se primena putem centralnog venskog katetera.

Kad se daje u infuziji, lek Cordarone može da smanji veličinu kapi i, ako je potrebno, treba prilagoditi brzinu infuzije.

Anestezija (*videti odeljak 4.5*)

Pre operacije, anesteziologa je potrebno obavestiti da je pacijent na terapiji amjodaronom.

Kardiološki poremećaji

Potrebno je biti izuzetno oprezan kod pacijenata sa hipotenzijom i dekompenzovanom kardiomiopatijom i teškom srčanom insuficijencijom (*videti odeljak 4.3*).

Amjodaron ima nizak proaritmogeni efekat. 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 efekta, i da li je ili nije ovo povezano sa pogoršanjem stanja srčanog poremećaja. Proaritmogeni efekat 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*).

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 *pejsmejkera*.

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.

Teška bradikardija i srčani blok (*videti odeljak 4.5*)

Slučajevi teške bradikardije i srčanog bloka koji mogu biti opasni po život uočeni su kada su se terapijski režimi koji sadrže sofosbuvir primenjivali istovremeno sa amjodaronom.

Bradikardija se uglavnom javljala u roku od nekoliko sati do nekoliko dana. Primećeni su i slučajevi kasnije pojave bradikardije, ali uglavnom u periodu do 2 nedelje nakon započinjanja lečenja infekcije hepatitisom C (HCV).

Kod pacijenata koji su na terapijskom režimu koji sadrži sofosbuvir, amjodaron sme da se primenjuje samo u slučajevima kada se drugi alternativni antiaritmici ne podnose ili su kontraindikovani.

Ukoliko se istovremena primena amjodarona smatra neophodnom, preporučuje se kardiološki nadzor i hospitalizacija tokom prvih 48 sati istovremene primene, posle čega bi pacijenta trebalo svakodnevno pratiti ambulantno ili samo-nadgledanjem srčanog ritma najmanje prve dve nedelje terapije.

Zbog dugog poluvremena eliminacije amjodarona, gore navedeni kardiološki nadzor treba takođe da se sprovede i kod pacijenata koji su završili terapiju amjodaronom u poslednjih nekoliko meseci i koji treba da počnu terapiju sa režimom koji sadrži sofosbuvir.

Sve pacijente koji primaju amiodaron u kombinaciji sa režimom koji sadrži sofosbuvir potrebno je upozoriti na simptome bradikardije i srčanog bloka i savetovati ih da odmah potraže hitnu medicinsku pomoć u slučaju da se ti simptomi kod njih pojave.

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

Retrospektivna ispitivanja su pokazala da je kod primaoca transplantata koji su primenjivali amiodaron pre transplantacije srca povećan rizik od primarnih disfunkcija grafa.

PGD je po život opasna komplikacija transplantacije koja se pojavljuje kao leva, desna ili biventrikularna disfunkcija koja se javlja u prvih 24 časa nakon operacije transplantacije za koju nema prepoznatih sekundarnih uzroka (videti odeljak 4.8). Teška PGD može biti ireverzibilna.

Kod pacijenata koji su na listi čekanja za transplantaciji srca treba razmotriti primenu alternativnih antiaritmika što je ranije moguće pre transplantacije.

Endokrini poremećaji (videti odeljak 4.8)

Amiodaron za intravensku primenu može da prouzrokuje hipertireoidizam, posebno kod pacijenata koji u anamnezi imaju poremećaje funkcije štitaste žlezde ili kod pacijenata koji primenjuju ili su ranije primenjivali oralno amiodaron. Potrebno je meriti vrednost ultrasenzitivnog TSH (USTSH) u serumu kada se sumnja na poremećaj štitaste žlezde.

Amiodaron sadrži jod pa stoga može da utiče na rezultate određenih ispitivanja štitaste žlezde (vezanje radioaktivnog joda, PBI). Uprkos tome, ispitivanja funkcije štitaste žlezde se mogu sprovesti neometano (slobodan-T3, slobodan-T4, USTSH). Amiodaron inhibira perifernu konverziju levotiroksina (T4) u trijodotironin (T3) i može da prouzrokuje izolovane biohemijske promene (povećanje vrednosti slobodnog-T4 u serumu, uz blago smanjenje ili normalne vrednosti slobodnog-T3 u serumu) kod klinički eutiroidnih pacijenata. Ukoliko nema kliničkih ili daljih biohemijskih dokaza (USTSH) bolesti štitaste žlezde, nema potrebe za prekidanjem lečenja.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji (videti odeljak 4.8)

Prijavljeni su veoma retki slučajevi intersticijalnog pneumonitisa kod intravenske primene amiodarona. Kad se sumnja na tu dijagnozu, potrebno je da se uradi rentgen grudnog koša. Terapiju amiodaronom treba ponovo proceniti, s obzirom na to da je intersticijalni pneumonitis generalno reverzibilan nakon ranog prekida terapije amiodaronom i treba razmotriti primenu terapije kortikosteroidima (videti odeljak 4.8). 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 amiodaronom. Prijavljeni su slučajevi pulmonalne toksičnosti sa smrtnim ishodom.

Veoma retki slučajevi teških respiratornih komplikacija, ponekad sa smrtnim ishodom, zabeleženi su obično u periodu neposredno posle operacije (respiratorni distress sindrom kod odraslih pacijenata), što može da upućuje na moguću interakciju sa visokim dozama kiseonika (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Hepatobilijarni poremećaji (videti odeljak 4.8)

Teška hepatocelularna insuficijencija može da nastane u toku prva 24 sata od intravenske primene amiodarona i ponekad može da bude sa smrtnim ishodom. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje vrednosti transaminaza odmah po započinjanju terapije amiodaronom za intravensku primenu.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Pacijente je potrebno savetovati da izbegavaju izlaganje suncu i da preduzimaju mere zaštite od sunca nakon primanja leka Cordarone, rastvora za injekciju, jer pacijenti na terapiji amiodaronom mogu da postanu prekomerno osetljivi na sunčevu svetlost, što može da perzistira nekoliko meseci nakon prekida terapije amiodaronom. 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 kožne reakcije *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.

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. Amjodaronom izazvana pojava optičke neuropatije i/ili optičkog neuritisa zahteva prekid terapije, zbog mogućnosti progresije do slepila.

Interakcije leka (*videti odeljak 4.5*)

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

Prijavljeno je povećanje koncentracije flekainida u plazmi tokom istovremene primene sa amjodaronom. Prema tome dozu flekainida treba smanjiti i pacijenta pažljivo pratiti.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom

Lek Cordarone, rastvor za injekciju, sadrži 60 mg benzilalkohola u svakoj ampuli od 3mL, što je ekvivalentno 20 mg/mL.

Benzilalkohol može izazvati alergijske reakcije.

Lek se ne sme primenjivati kod prevremeno rođene dece, novorođenčadi (rođenih u terminu), odojčadi i dece uzrasta do 3 godine. Benzilalkohol može da izazove toksične reakcije i alergijske reakcije (anafilaktoidne reakcije) kod odojčadi i dece uzrasta do 3 godine.

Primena lekova koji sadrže benzilalkohol kod novorođenčadi ili prevremeno rođene dece je bila povezana sa smrtonosnim „sindromom dahtanja“ (engl. *gasping syndrome*) (simptomi uključuju upečatljiv početak „sindroma dahtanja“, hipotenziju, bradikardiju i kardiovaskularni kolaps). Minimalna količina benzilalkohola pri kojoj se ispoljava toksičnost nije poznata. Kod male dece postoji povećan rizik ove pojave zbog akumulacije leka.

S obzirom na to da benzilalkohol može da prođe placentu, rastvor za injekciju se mora primenjivati uz poseban oprez ukoliko se kod trudnica daje u izuzetnim okolnostima (*videti odeljke 4.3 i 4.6*).

Lekove koji sadrže veliku količinu benzilalkohola treba primenjivati sa oprezom i samo kada je to zaista neophodno, posebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom jetre ili bubrega, kao i tokom trudnoće i dojenja, zbog rizika od akumulacije i pojave toksičnosti (metabolička acidoza).

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, pimozid, haloperidol, amisulpirid i sertindol
 - litijum i triciklični antidepresivi, npr. doksepin, maprotilin, amitriptilin
 - određeni antihistaminici, npr. terfenadin, astemizol, mizolastin
 - antimalarici, npr. hinin, meflokvin, hlorokvin, halofantrin
 - moksifloksacin
- 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 povećanjem i pacijenti se moraju pratiti zbog produženja QT intervala.

Fluorohinoloni

Istovremenu primenu amjodarona sa fluorohinolonima 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 fluorohinolonima (*videti odeljak 4.3*).

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

Kombinovana terapija sa sledećim lekovima se ne preporučuje:

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

- Lekovi koji mogu da izazovu hipokalijemiju

Kombinovana terapija sa sledećim lekovima se ne preporučuje:

- Stimulativni laksativi koji mogu da izazovu hipokalijemiju, 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 hipokalijemiju i/ili hipomagnezijemiju, npr. diuretici, sistemski kortikosteroidi, tetrakosaktid, intravenski amfotericin B.

U slučaju hipokalijemije, 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.

- *Digoksin*

Primena amjodarona kod pacijenta koji je već na terapiji digoksinom, dovešće 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 moguć sinergistički efekat na srčanu frekvencu i atrioventrikularno sprovođenje.

- *Dabigatran*

Potreban je oprez pri istovremenoj primeni amjodarona i dabigatrana zbog povećanog 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.

- *Varfarin*

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

- *Fenitoin*

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

- Supstrati CYP 2D6

- *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 flekainda 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:

- *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.
- *Statini*
Rizik od mišićne toksičnosti (npr. rabdomioliza) je povećan kod istovremene primene amjodaronom 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.
- *Drugi lekovi koji se metabolišu putem citohroma P450 3A4*
Primeri takvih lekova su lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin i kolhicin.

- Interakcije sa supstratima drugih CYP P450 izoenzima

In vitro ispitivanja pokazuju da amjodaron takođe ima potencijal da inhibira CYP 1A2, CYP 2C19 i CYP 2D6 izoenzime posredstvom svog glavnog metabolita. Pri istovremenoj primeni očekuje se da amjodaron poveća koncentracije u plazmi lekova čiji metabolizam zavisi od CYP 1A2, CYP 2C19 i CYP 2D6.

Uticaj drugih lekova na amjodaron

CYP 3A4 inhibitori i CYP 2C8 inhibitori mogu da imaju potencijal inhibicije metabolizma amjodaronom 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 amjodaronom u plazmi. Sok od grejpfruta se mora izbegavati tokom oralne terapije amjodaronom.

Druge interakcije lekova sa amjodaronom

Istovremena primena amjodaronom sa terapijskim režimima koji sadrže sofosbuvir 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

Lekove koji sadrže veliku količinu benzilalkohola treba da se primenjuju sa oprezom i samo kada je to zaista neophodno, tokom trudnoće i dojenja, zbog rizika od akumulacije i pojave toksičnosti (metabolička acidoza).

Trudnoća

Nema dovoljno podataka o primeni amjodaronu 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.

Dojenje

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

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

Nije primenljivo.

4.8. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva prikazana su prema sledećoj konvenciji o učestalosti: 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 mogu se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

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

Nepoznata učestalost:

- neutropenija, agranulocitoza

Kardiološki poremećaji

Često:

- bradikardija, generalno umerena

Veoma retko:

- izrazita bradikardija, sinusni zastoj koji zahteva prekid primene amjodaronu, naročito kod pacijenata sa poremećajem funkcije sinusnog čvora i/ili kod starijih pacijenata
- nastanak ili pogoršanje aritmija, ponekad praćeno srčanim zastojem (*videti odeljke 4.4 i 4.5.*)

Nepoznata učestalost:

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

Poremećaji oka

Nepoznata učestalost:

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

Endokrini poremećaji

Veoma retko:

- sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH)

Nepoznata učestalost:

- hipertireoidizam (*videti odeljak 4.4*)

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma retko:

- mučnina

Nepoznata učestalost:

- pankreatitis/akutni pankreatitis

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Često:

- reakcije na mestu davanja injekcije, kao što su bol, crvenilo, edem, nekroza, ekstravazacija, infiltracija, inflamacija, induracija, tromboflebitis, flebitis, celulitis, infekcija, promene pigmentacije

Hepatobilijarni poremećaji

Veoma retko:

- 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.
- akutni poremećaji funkcije jetre sa visokim vrednostima serumskih transaminaza i/ili žuticom, uključujući insuficijenciju jetre, ponekad sa smrtnim ishodom (*videti odeljak 4.4*)

Poremećaji imunskog sistema

Veoma retko:

- anafilaktički šok

Nepoznata učestalost:

- angioedema (*Quincke-ov edem*)

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Nepoznata učestalost:

- bol u leđima

Poremećaji nervnog sistema

Veoma retko:

- benigna intrakranijalna hipertenzija (cerebralni pseudotumor)
- glavobolja

Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji

Veoma retko:

- intersticijalni pneumonitis ili fibroza, ponekad sa smrtnim ishodom (*videti odeljak 4.4*)
- teške respiratorne komplikacije (akutni respiratorni distress sindroma kod odraslih pacijenata), ponekad sa smrtnim ishodom (*videti odeljke 4.4 i 4.5*)
- bronhospazam i/ili apneja u slučaju teške respiratorne insuficijencije, a naročito kod pacijenata sa astmom

Psihijatrijski poremećaji

Često:

- smanjen libido

Nepoznata učestalost:

- delirijum (uključujući konfuzije), halucinacije

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često:

- ekcem

Veoma retko:

- preznojavanje

Nepoznata učestalost:

- teška kožna reakcija poput toksične epidermalne nekrolize (TEN), *Stevens Johnson*-ovog sindroma (SJS), buloznog dermatitisa, reakcije na lek sa eozinofilijom i sistematskim simptomima (DRESS).
- urtikarija

Mogu se javiti reakcije fotosenzitivnosti (*videti odeljak 4.4*)

Vaskularni poremećaji

Često:

- pad vrednosti krvnog pritiska, obično umeren i prolazan. Bili su prijavljivani slučajevi hipotenzije ili kolapsa posle predoziranja ili suviše brzo date injekcije.

Veoma retko:

- naleti vrućine

Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije

Nepoznata učestalost:

- primarna difunkcija grafta nakon transplantacije srca (*videti odeljak 4.4*)

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

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Nema informacija o predoziranju amjodaronom za intravensku primenu.

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, 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

Antiaritmijska svojstva:

- Produžavanje faze 3 srčanog akcionog potencijala bez uticaja na njegov stepen ili brzinu rasta (*Vaughan Williams* klasa III). Ovakvo izolovano produžavanje faze 3 akcionog potencijala nastaje zbog usporavanja kalijumovog kanala, pri čemu nema nikakve promene u natrijumovom ili kalcijumovom kanalu;
- Bradikardijski efekat koji se postiže redukovanjem sinusnog automatizma. Ovaj efekat se ne poništava atropinom;
- Nekompetitivni alfa- i beta-adrenergički efekat;
- Usporavanje sinoatrijalnog, atrijsalnog i nodalnog provođenja, izrazitije što je ritam brži;
- Ne izaziva promene intraventrikularnog provođenja;
- Produženje refraktornih perioda i smanjenje ekscitabilnosti miokarda na atrijsalnom, nodalnom i ventrikularnom nivou;
- Usporavanje provođenja i produžavanje refraktornih perioda atrioventrikularnih akcesornih puteva.
- Odsustvo negativnih inotropnih dejstava.

Kardiopulmonarna reanimacija u slučaju srčanog zastoja usled ventrikularne fibrilacije koja je rezistentna na eksterni elektrošok

Efikasnost i bezbednost amjodarona primenjenog IV putem kod pacijenata koji su doživeli srčani zastoj izvan bolnice usled ventrikularne fibrilacije koja je rezistentna na eksterni elektrošok, ispitivane su u dvema duplo-slepim studijama: u studiji ARREST u kojoj je amjodaron upoređivan sa placebo i studiji ALIVE u kojoj je amjodaron upoređivan sa lidokainom. Primarni kriterijum za procenu u obe studije bila je proporcija pacijenata koji su preživeli do prijema u bolnicu.

U studiji ARREST, 504 pacijenata koji su imali srčani zastoj izvan bolnice, a koji je nastao usled ventrikularne fibrilacije ili ventrikularne tahikardije bez pulsa, rezistentni na najmanje 3 pokušaja defibrilacije i primenu epinefrina, randomizovani su u 2 grupe i primali ili 300 mg amjodarona rastvorenog u 20 mL 5% rastvora glukoze, koji je primenjen u vidu brze injekcije kroz perifernu venu (246 pacijenata) ili placebo (258 pacijenata). Od 197 pacijenata (39%) koji su preživeli do prijema u bolnicu, amjodaron je znatno povećao verovatnoću reanimacije i prijema u bolnicu kod 44% pacijenata, dok je samo 34% pacijenta iz placebo grupe preživelo do hospitalizacije ($p=0,03$).

Pošto su uzeti u obzir i drugi faktori predviđanja ishoda, izračunati odnos verovatnoće preživljavanja posle hospitalizacije bio je 1,6 u amjodaron grupi u odnosu na placebo grupu (95% CI: 1,1 do 2,4; $p=0,02$). Veći broj pacijenata u amjodaron grupi je imao hipotenziju (59% prema 48%, $p=0,04$) ili bradikardiju (41% prema 25%, $p=0,004$) nego u grupi koja je primala placebo.

U studiji ALIVE, 347 pacijenata sa ventrikularnom fibrilacijom rezistentnom na 3 pokušaja defibrilacije, na primenu epinefrina i na još jedan pokušaj defibrilacije, ili oni koji su imali relaps posle uspešne defibrilacije, bili su randomizovani u grupu koja je primala amjodaron (5 mg/kg procenjene telesne mase, rastvoren u 30 mL 5% rastvora glukoze) i lidokain placebo ili u grupu koja je primala lidokain (1,5 mg/kg pri koncentraciji od 10 mg/mL) i amjodaron placebo koji je sadržao isti rastvarač (polisorbat 80). Od 347 uključenih pacijenata, amjodaron je znatno povećao verovatnoću reanimacije i hospitalizacije: 22,8% iz amjodaron grupe (41 od 180 pacijenata) i 12% iz lidokain grupe (20 od 167 pacijenata), $p=0,009$.

Pošto su uzeti u obzir i drugi faktori sa potencijalnim uticajem na verovatnoću preživljavanja, izračunati odnos verovatnoće preživljavanja do hospitalizacije bio je 2,49 za pacijente koji su primali amjodaron (95% CI: 1,28 do 4,85; $p=0,007$) u odnosu na pacijente koji su primali lidokain. Nije nađena nikakva razlika između dve terapijske grupe u pogledu broja pacijenata kod kojih je trebalo zbrinuti bradikardiju primenom atropina ili krvni pritisak primenom dopamina, kao ni u pogledu broja pacijenata koji su primali lidokain (pored terapije koju su primali u okviru studije). Broj pacijenata koji su imali asistolu i posle defibrilacije i primene

ispitivanog leka bio je znatno veći u grupi koja je primala lidokain (28,9%) nego u grupi koja je dobijala amjodaron (18,4%), $p=0,04$.

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: 5 mg/kg telesne mase primenjeno tokom 20 minuta do 2 sata.
- Doza održavanja: 10-15 mg/kg/dan tokom nekoliko sati do nekoliko dana.

5.2. Farmakokinetički podaci

Količina parenteralno primenjenog amjodarona se vrlo brzo smanjuje u krvi, jer prolazi u tkiva, do receptorskih mesta; maksimalno dejstvo se postiže za oko 15 minuta, a smanjuje se tokom perioda od 4 sata. 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 transportera, kao što su P-gp i transportera 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. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U dvogodišnjoj studiji karcinogenosti kod pacova, amjodaron je izazvao povećanje u broju tiroidnih 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 bilo pojave karcinoma, ali je zabeležena dozno zavisna tiroidna folikularna hiperplazija. Ova dejstva na tiroidne žlezde kod pacova i miševa javila su se verovatno zbog efekata amjodarona na sintezu i/ili oslobađanje tiroidnih hormona.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Benzilalkohol;
polisorbat 80;
voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

Lek Cordarone za *i.v.* primenu je inkompatibilan sa fiziološkim rastvorom i trebalo bi da se primenjuje jedino sa 5% rastvorom glukoze. Lek Cordarone za *i.v.* primenu, rastvoren sa 5% rastvorom glukoze do koncentracije manje od 0,6 mg/mL nije stabilan. Rastvori koji sadrže manje od 2 ampule leka Cordarone za *i.v.* primenu u 500 mL 5% glukoze nisu stabilni i ne treba ih koristiti.

Upotreba opreme za pripremu i primenu rastvora, koja sadrži sredstvo za plastifikaciju - DEHP (di-2-etilheksilftalat) može da dovede do oslobađanja DEHP u rastvor za injekciju amjodarona. Da bi se izloženost

pacijenata DEHP-u smanjila, preporučuje se da oprema za pripremu i primenu rastvora za infuziju amjodarona ne sadrži DEHP.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 °C u originalnom pakovanju.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je ampula od bezbojnog stakla tip I, koja sadrži 3 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 ampula smeštenih u plastični uložak bele boje 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

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD

Španskih boraca 3/VI, Beograd-Novi Beograd

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-02724-21-001

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

Datum prve dozvole: 31.01.2006.

Datum obnove dozvole: 26.05.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2022.