

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CORDARONE 150 mg/3ml IV enjektabl çözelti içeren ampul

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

3 ml'lik steril ampulde;
Amiodaron hidroklorür 150 mg

Yardımcı madde:

Benzil alkol 60.6 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Enjektabl solüsyon
Soluk sarı berrak çözelti

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

CORDARONE, aşağıdaki ağır ritim bozukluklarının tedavisinde, oral yolla uygulama mümkün olmadığında kullanılmalıdır.

- Hızlı ventriküler ritim ile birlikte atrial aritmi.
- Wolf-Parkinson White sendromuna bağlı taşikardi.
- Tanısı konmuş, semptomatik ventriküler aritmi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Intravenöz infüzyon:

Yükleme tedavisi:

Ortalama doz, 250ml %5 dekstroz çözeltisi içinde 5 mg/kg'dır. Bu doz, tercihen "electric syringe" (infüzyon pompası) kullanılarak, 20 dakika - 2 saatlik bir zaman dilimi içinde uygulanır ve 24 saatte 2 veya 3 kez tekrarlanır.

Tıbbi ürünün etkisinin kısa süreli olması, infüzyona devam edilmesini gerektirir.

İdame tedavisi:

Birkaç gün süreyle, 250 ml %5 dekstroz çözeltisi içinde 10-20 mg/kg/gün (ortalama 24 saatte 600-800 mg, 24 saate en çok 1200 mg) olarak uygulanır.

Oral tedaviye geçiş:

İnfüzyonun ilk gününden itibaren oral tedaviye başlanır (günde 3 kez 200mg tablet). Bu doz günde 4, hatta 5 tablete kadar artırılabilir. Daha sonra intravenöz uygulama aşamalı olarak sonlandırılmalıdır.

İntravenöz enjeksiyon:

Doz en az 3 dakikada uygulanan 5mg/kg'dır. Aynı şırınga içinde hiçbir ilaçla karıştırılmamalıdır.

Yalnızca, şoka dirençli ventriküler fibrilasyonun kardiyo-pulmoner resüsitasyonu sınırlı olmak kaydıyla, ilk doz olarak 300 mg (veya 5 mg/kg) amiodaron, 20 ml %5'lik dekstroz solüsyonu içinde seyreltilerek IV bolus enjeksiyon yoluyla uygulanabilir. Ventriküler fibrilasyonun devam etmesi halinde, 150 mg'lık (veya 2.5 mg/kg) ek bir IV dozun uygulanması düşünülebilir.

Uygulama şekli:

Ürünün formülasyonu nedeniyle ilaç, 500 ml içinde 2 ampulden daha düşük derişimde kullanılmamalıdır. Yalnızca izotonik glukoz (dekstroz) çözeltisi kullanılmalıdır. İnfüzyon çözeltisine başka hiçbir ürün eklenmemelidir.

Amiodaron santral venöz yolla uygulanmalıdır.

Geçimsizlik:

PVC malzemeler veya DEHP di (2-etilhekzil) ftalat ile plastikleştirilmiş tıbbi araçların kullanımı, amiodaron enjeksiyonluk çözeltinin varlığında DEHP salımına neden olabilir. Hastanın DEHP'ye maruz kalma oranını en aza indirmek için, infüzyon öncesinde, nihai amiodaron seyreltiminin, DEHP içermeyen donanım, -DEHP içermeyen PVC, poliolefinler (polietilen, polipropilen), cam vs. gibi- kullanılarak hazırlanması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

IV amiodaron uygulamasının ilk 24 saati içinde, akut karaciğer bozuklukları (bazen ölümcül olabilen, ağır hepatoselüler yetmezlik veya karaciğer yetmezliği) veya kronik karaciğer bozuklukları meydana gelebilir. Bu nedenle, eğer transaminazların düzeyi normal aralığın üç katını aşarsa, amiodaron dozunun düşürülmesi veya tedavinin kesilmesi gerekir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda özel bir doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon:

Amiodaronun pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle pediyatrik hastalarda kullanımı önerilmez. Benzil alkol içerdiğinden yenidoğanlarda, bebeklerde ve 3 yaşa kadar çocuklarda kontrendikedir.

Geriyatrik popülasyon:

CORDARONE özellikle yaşlılarda bazı hastalıklara endike olduğu için, yaşlı hastalarda doz yetişkinlerde uygulanan doz ile aynıdır.

Bütün hastalarda olduğu gibi, minimum etkili dozun kullanılması önem taşır. Bu yaş grubunda doz gereksiniminin farklı olduğuna dair bir bulgu olmamakla beraber, çok yüksek bir doz uygulanması halinde yaşlı hastalar bradikardi ve ileti bozukluklarına daha yatkın hale gelebilirler. Tiroid fonksiyonlarının takibine özel dikkat gösterilmelidir (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8).

4.3 Kontrendikasyonlar

CORDARONE aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Pacemaker kullanılmayan sinoatrial blok veya sinüs bradikardisi olguları;
- Pacemaker kullanılmayan hasta sinüs sendromu (sinüs aresti riski);
- Pacemaker kullanılmayan ağır ventriküler ileti bozuklukları;

- Tiroid hastalıklarında;
- İyoda, amiodarona veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık halleri;
- Hamilelikte (istisnai durumlar dışında);
- Laktasyon (Bkz. bölüm 4.6 “Laktasyon”);
- II. veya III.derece kalp bloğu;
- Pacemaker kullanılmayan, bi- veya tri-fasiküler iletim bozuklukları, ya da hasta özel bakım ünitesinde bulunmuyorsa amiodaron elektrosistolik hız denetimi altında kullanılmalıdır;
- Bradikardi nedenli senkoplarda;
- Dolaşım kollapsı;
- Ağır arteriyel hipotansiyon;
- Hipotansiyon, ağır solunum yetmezliği, miyokardiyopati veya kalp yetmezliği olgularında intravenöz enjeksiyon kullanım (durumun kötüleşmesi olasıdır);
- Benzil alkol içermesi nedeniyle, 3 yaşın altındaki çocuklarda ;
- Torsade de Pointes'a neden olan aşağıdaki ilaçlarla kombine kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5):
- Sınıf I a antiaritmik ajanlar (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
- Sınıf III antiaritmik ajanlar (sotalol, bepridil, dofetilid, ibutilid)
- Mizolastin, difemanil, vinkamin, bazı nöroleptik ajanlar, sisaprid, eritromisin, pentamidin (parenteral uygulandığında) gibi diğer ilaçlar
- Sultoprid
- Sparfloksazin

Bu ilacın aşağıdaki ilaçlarla kombine kullanımı GENEL OLARAK ÖNERİLMEZ (bkz. Bölüm 4.5) :

- Beta-blokerler ve kalp hızını düşüren kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem),
- Stimüle edici laksatif ajanlar hipokalemiye neden olabilirler ve bu yüzden “Torsades de pointes” riskini arttırabilirler
- Florokinolonlar
- Halofantrin, moksifloksazin
- Bazı nöroleptikler (tiyoridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sülpirid, amisülpirid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)

Şoka dirençli ventriküler fibrilasyonun kardiyo-pulmoner resüsitasyon durumunda, yukarıda sayılan kontrendikasyonların hiçbiri geçerli değildir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Ciddi hipertansiyon ve dolaşım kollapsı gibi hemodinamik riskler nedeniyle, doğrudan İ.V. uygulama genellikle tavsiye edilmez; mümkün olduğunca intravenöz infüzyon tercih edilmelidir.
- İntravenöz enjeksiyon çok yavaş yapılsa bile, hipotansiyon, kalp yetmezliği veya ağır solunum yetmezliğini şiddetlendirebilir.
- İntravenöz enjeksiyon sadece acil durumlar için saklanmalı ve alternatif tedaviler yetersiz kaldığı taktirde, koroner yoğun bakım ünitelerinde, sürekli elektrokardiyografik kontrol ve kan basıncı kontrolü altında kullanılmalıdır.
- Ortalama doz 5 mg/kg'dır. Şoka dirençli ventriküler fibrilasyonun kardiyo-pulmoner resüsitasyon durumu dışında, enjeksiyon süresi asla 3 dakikadan az olmamalıdır. Birinci enjeksiyondan sonra (yalnızca bir ampul uygulanmış olsa bile) 15 dakikadan önce ikinci bir enjeksiyon yapılmamalıdır (geri dönüşümsüz kollaps riski).

- Aynı şırınga içinde hiçbir ilaçla karıştırılmamalıdır. Tedaviye devam edilmesi gerektiğinde intravenöz infüzyona geçilmelidir.
- Tedaviye başlamadan önce EKG ve serumda potasyum ölçümlerinin yapılması önerilmektedir. Tedavi sırasında ise transaminazların izlenmesi ve EKG çekilmesi tavsiye edilmektedir
- Enjektabl amiodaron santral venöz yolla uygulanmalıdır. Periferik venöz yolla uygulama, yüzeysel flebit gibi lokal etkilere neden olabilir. Enjektabl amiodaron, yalnızca infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.
- İnfüzyon yoluyla uygulandığında damla büyüklüğünü azaltabilir; gerekirse infüzyon hızında ayarlama yapılmalıdır.
- Hipotansiyon, ağır solunum yetmezliği, dekompanse veya ağır kalp yetmezliği olgularında dikkatli olmak gerekir.
- Amiodaron hidroklorürün intravenöz infüzyon çözeltisine ilavesi damla hacmi azaltır ve bu azalma amiodaronun konsantrasyonu arttıkça fazlalaşır. Damla hacmindeki azalma standart intravenöz formülasyonuna ilave edilen Tween 80 (polisorbat 80)'nin yüzey basıncını azaltması sebebi ile meydana gelmektedir. Damla hacmindeki değişiklikler için amiodaron hidroklorür alınma oranının azalmasına sebep olan damla hacminde değişiklik yapılmasına müsaade edilmelidir.

Kardiyak bozukluklar

Yaşlı hastalarda kalp hızını belirgin bir şekilde azaltabilir.

Doz çok yüksek olduğunda, özellikle yaşlı hastalarda veya dijital tedavisi sırasında, idioventriküler ritmin ortaya çıkmasıyla birlikte ağır bradikardiye ve ileti bozukluklarına neden olabilir. Bu gibi durumlarda amiodaron tedavisi kesilmelidir. Gerekirse, beta-adrenerjik stimulanlar veya glukagon uygulanabilir. Amiodaron uzun bir yarılanma ömrüne sahip olduğundan, bradikardinin ağır ve semptomatik olması halinde pacemaker yerleştirilmesi düşünülebilir.

Amiodaron güçlü bir CYP enzim inhibitörüdür. Dolayısıyla bazı ilaçların serum konsantrasyonlarının artmasına yol açabilir.

QT aralığında uzama, amiodaronun farmakolojik özelliklerinin bir sonucudur. Bu nedenle ilaç, tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzun QT sendromu ve Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

CORDARONE, EKG değişikliklerine yol açabilir. Bu "cordaronik" değişiklik, repolarizasyonun uzamasına bağlı olarak QT aralığında uzamaya neden olur. Buna eşlik eden U dalgaları görülebilir; bu amiodaronun terapötik etkisinin bir belirtisi olup, toksisite değildir.

2. veya 3. derece A-V blok, sinoatrial blok veya bifasiküler blok gelişmesi durumunda tedavi kesilmelidir. 1. derece atriyoventriküler blok gelişmesi yakın takip gerektirir.

Yeni aritmilerin başlaması veya tedavi edilen aritmilerin kötüleşmesi, bazen ölümle sonlanması rapor edilmiştir. İlacın etkisiz olmasıyla, bir proaritmik etkinin olmasının birbirinden ayırt edilmesi güçtür; ancak bu durumun kalple ilgili mevcut durumun kötüleşmesiyle ilgili olup olmadığının anlaşılması önem taşır. Diğer antiaritmik ajanlara kıyasla, amiodaron ile daha seyrek olarak proaritmijenik etki bildirilmiştir ve genellikle ilaç etkileşimleri ve/veya elektrolit bozuklukları gibi QT aralığında uzama faktörleri bağlamında

meydana gelmektedir. (bkz. Bölüm 4.5). QT aralığındaki uzamaya rağmen, amiodaron düşük torsadojenik aktivite göstermektedir.

Nöromusküler bozukluklar

Amiodaron periferik sensoriyomotor nöropati ve/veya miyopatiye yol açabilir. Amiodaron tedavisi sonlandırıldıktan sonraki birkaç ay içinde genellikle düzelir, ancak bazen tam düzelme görülmeyebilir.

Göz bozuklukları

Eğer bulanık görme veya görme yeteneğinde azalma meydana gelirse, derhal fundoskopiyi de içeren tam bir oftalmolojik muayene yapılması gerekir. Optik nöropati veya optik nevritise neden olabilir. Bunun sonucunda görme yetisinde zayıflık yaşanabilir.

Pulmoner bozukluklar

Tek başına veya genel durum bozukluğuyla birlikte dispne veya kuru öksürük başlaması, pulmoner toksisite olasılığını düşündürmeli ve akciğer grafisi çekilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu teşhisten şüphelenildiğinde, genel sağlık durumunda bozulmayla (halsizlik, kilo kaybı, ateş) birlikte ya da izole olarak efor dispnesi gelişen hastalarda bir göğüs röntgeni çekilmesi gerekir. Amiodaronun erken dönemde kesilmesi durumunda interstisyel pnömoni genellikle geri dönüşlü olduğundan; böyle bir durumda amiodaron tedavisinin yeniden değerlendirilmesi gerekir ve kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir (Klinik belirtiler genellikle 3-4 hafta içinde iyileşmektedir, arkasından daha yavaş olarak, radyolojik iyileşme olmakta ve akciğer fonksiyon testlerinde düzelme bir kaç ay içinde gerçekleşmektedir). Bazı hastalarda tedavinin kesilmesine rağmen kötüleşme görülebilir. Ölümle sonlanabilen akciğer toksisitesi olguları bildirilmiştir.

Bazen öldürücü olabilen, ağır solunum komplikasyonu olguları çok seyrek olarak gözlenmiştir ve genellikle cerrahi girişimden hemen sonraki dönemde meydana gelmiştir (erişkinde akut solunum sıkıntısı sendromu); bu durum yüksek bir oksijen konsantrasyonu muhtemel bir etkileşim nedeniyle gelişmiş olabilir, bu nedenle böyle hastalara suni solunum uygulanırken, hastaların dikkatle gözlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.5 ve 4.8).

Karaciğer bozuklukları

Amiodarona başlandığı anda ve tedavi süresince düzenli olarak karaciğer fonksiyon testlerinin (transaminazlar) yakın takibi önerilmektedir. Oral ve intravenöz formlarıyla ve IV amiodaron uygulamasının ilk 24 saati içinde, akut karaciğer bozuklukları (bazen ölümcül olabilen, ağır hepatoselüler yetmezlik veya karaciğer yetmezliği) veya kronik karaciğer bozuklukları meydana gelebilir. Bu nedenle, eğer transaminazların düzeyi normal aralığın üç katını aşarsa, amiodaron dozunun düşürülmesi veya tedavinin kesilmesi gerekir.

Oral amiodarona bağlı kronik karaciğer bozukluklarının klinik veya biyolojik belirtileri çok az olabilir (hepatomegali, transaminaz düzeyinin normal aralığın 5 katına kadar yükselmesi) ve tedavi kesildiğinde geri dönebilir; ancak ölümle sonlanan olgular rapor edilmiştir.

İlaç etkileşimleri

Amiodaron'un beta blokerler, kalp atım hızını düşüren kalsiyum kanal blokörleri (verapamil ve diltiazem), hipokalemi oluşturabilen stimulan laksatif ajanlar ile kombine kullanılması önerilmez.

Flekainid amiodaron ile birlikte kullanıldığında artmış plazma seviyeleri bildirilmiştir. Buna göre flekainid dozu azaltılmalı ve hasta yakından takip edilmelidir.

İzleme

Elektrolit dengesi bozuklukları, özellikle hipokalemi: Proaritmik etki başlangıcını destekleyebileceğinden, hipokaleminin eşlik edebileceği durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Hipokalemi amiodaron uygulamasından önce düzeltilmelidir.

Amiodaronun neden olabileceği karaciğer hasarının saptanması için, karaciğer fonksiyonunun (transaminaz düzeylerinin) amiodaron tedavisine başlar başlamaz ve tedavi süresince düzenli olarak, yakından takip edilmesi önerilir. (Bkz. Bölüm 4.8). Oral ve intravenöz formlarla tedavi sırasında ve IV amiodaron uygulamasını takiben ilk 24 saat içinde, akut karaciğer bozuklukları (ağır hepatoselüler yetmezlik veya bazen fatal olabilen karaciğer yetmezliği de dahil olmak üzere) ve kronik karaciğer bozuklukları ortaya çıkabilir. Bu durumda amiodaron dozu azaltılmalı veya transaminaz düzeylerinin normalin üç katını aşması halinde, tedavi kesilmelidir.

Amiodaron hipotiroidizm veya hipertiroidizme neden olabileceği için; özellikle kişisel öyküsünde tiroid bozuklukları bulunan hastalarda, amiodaron tedavisine başlamadan önce klinik ve biyolojik (usTSH) takip önerilmektedir. Bu takibin hem tedavi sırasında, hem tedavi sonlandırıldıktan sonraki birkaç ay boyunca sürdürülmesi gerekir. Tiroid disfonksiyonundan şüphelenildiğinde, serumda aşırı-duyarlı TSH (usTSH) seviyesi ölçülmelidir. Bu takibin hem tedavi sırasında, hem tedavi sonlandırıldıktan sonraki birkaç ay boyunca sürdürülmesi gerekir. Tiroid disfonksiyonundan şüphelenildiğinde, serumda aşırı-duyarlı TSH (usTSH) seviyesi ölçülmelidir.

Özellikle, kronik olarak antiaritmik ilaç kullanımı bağlamında; pacemaker veya implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörün hız ayarlama eşiğinde ve/veya ventriküler defibrilasyonda artış olduğu bildirilen olgular bulunmaktadır; bu durum potansiyel olarak ilacın etkililiğine tesir yapmaktadır. Bu nedenle, amiodaron tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında bu tip cihazların işlevlerinin yerinde olduğunun tekrar teyit edilmesi önerilmektedir.

Pediyatrik hastalar

Amiodaronun pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Benzil alkol içermesi nedeniyle, 3 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda kullanımı önerilmez.

Enjektabl amiodaron içeren ampuller içinde benzil alkol bulunur (bkz. Bölüm 4.3). Bu koruyucu maddeyi içeren intravenöz solüsyonları uygulanmasını takiben, yenidoğanlarda (yaşı 1 aydan küçük) ölümcül "gaspıng sendromu" olguları rapor edilmiştir. Gaspıng sendromunun başlangıcında hipotansiyon, bradikardi ve kardiyovasküler kolaps gibi çarpıcı semptomlar görülebilir.

Anestezi

Cerrahi girişim öncesinde, anestezi hastasının amiodaron ile tedavi edildiği konusunda uyarılmalıdır.

Amiodaron ile kronik tedavi, yan etkiler bakımından, genel veya lokal anesteziğin hemodinamik risklerinin artmasına neden olabilir. Bunlar özellikle bradikardik ve hipotansif etkiler, azalmış kardiyak output ve ileti bozukluklarıyla ilgili yan etkilerdir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birçok antiaritmik ilaç kalbin otomatizmasını, ileti sistemini ve kontraktilitesini deprese edebilir.

Farklı sınıflardan antiaritmiklerin kombinasyonu faydalı bir terapötik etki sağlayabilir, ancak, genellikle **ÇOK DİKKAT** gerektirir; bu durumda yakın klinik izlem ve EKG monitorizasyonu şarttır. Torsades de pointes'e neden olan (amiodaron gibi) antiaritmiklerin kombine kullanımı **KONTRENDİKEDİR**.

Aynı sınıftan antiaritmiklerin kombinasyonu, bazı istisnai durumlar dışında, kardiyak yan etki riskinin artması nedeniyle **ÖNERİLMEZ**. Negatif inotropik, bradikardik ve/veya atriyoventriküler iletiyi yavaşlatıcı etkileri bulunan ilaçlarla kombine kullanım da **DİKKAT** gerektirir; bu durumda yakın klinik izlem ve EKG monitorizasyonu yapılmalıdır.

Amiodaronun yarı ömrü uzun olduğundan, amiodaron tedavisi kesildikten aylar sonra bile ilaç etkileşimleri görülebilir.

Kombinasyonu kontrendike olanlar

+ Torsades de pointes'a neden olan ilaçlar:

- Sınıf Ia antiaritmikler (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- Sınıf III antiaritmikler (dofetilid, ibutilid, sotalol),
- Diğer ilaçlar: Bepridil, sisaprid, difemanil, IV eritromisin, mizolastin, IV vinkamin, ko-trimoksazol veya pentamidin enjeksiyon
- Sultoprid
- Bazı antipsikotikler; klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisülpirid ve sertindol
- Lityum ve doksepin, maprotilin, amitriptilin gibi trisiklik antidepressanlar
- Terfenadin, astemizol, mizolastin gibi bazı antihistaminler
- Kinin, meflokin, klorokin, halofantrin gibi malarya ilaçları
- Moksifloksasin

+ Sparfloksazin

QT aralığında uzama nedeniyle Torsades de pointes riski artar (elektrofizyolojik additif etkiler nedeniyle)

Kombinasyonu önerilmeyenler:

+ Torsades de pointes'a neden olan nöroleptikler:

Bazı fenotiazin nöroleptikler (siyamemazin, levomepromazin, trifluoperazin), benzamid nöroleptikler (sülpirid, tiaprid), bütirofenon nöroleptikler (droperidol),

Ventriküler aritmi ve özellikle de Torsades de pointes riski artar.

+ Stimüle edici laksatif ajanlar hipokalemiye neden olabilirler ve bu yüzden "Torsades de Pointes" riskini arttırabilirler.

+ Enjektabl diltiazem:

Bradikardi ve atriyoventriküler blok riski mevcuttur. Eğer bu kombinasyonun verilmesi gerekiyorsa, devamlı klinik izlem ve EKG monitorizasyonu yapılması önerilmektedir.

+ Beta-blokerler (sotalol ve esmolol dışındakiler)

Kontraktilite, otomatizma ve ileti bozuklukları ortaya çıkabilir (kompansatuar sempatik mekanizmaların baskılanması nedeniyle).

+ **Florokinolonlar:**

Florokinolonlarla birlikte amiodaron kullanan hastalarda, Torsade de pointes'in eşlik ettiği veya etmediği QTc aralığı uzaması nadiren bildirilmiştir. Amiodaron tedavisi alan hastalarda, florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

Dikkatle kullanılması gereken kombinasyonlar :

+ **QT aralığını uzatan ilaçlar**

Torsades de pointes riski artabileceğinden, amiodaronun QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla birlikte kullanımına ancak her hasta için potansiyel risk ve yararlar dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra karar verilmeli ve hastalar QT uzaması açısından izlenmelidir.

+ **Genel anestezipler**

Genel anestezi uygulanan hastalarda ciddi olabilen komplikasyonlar bildirilmiştir: bradikardi (atropine cevap vermeyen), hipotansiyon, ileti bozuklukları, kardiyak output azalması.

Çok nadiren, bazen ölümlü sonlanabilen ciddi solunum komplikasyonları (erişkinin akut solunum sıkıntısı sendromu), genellikle cerrahi girişimin hemen sonrasında gözlenmiştir. Bu durum, yüksek oksijen konsantrasyonu ile etkileşimin bir sonucu olabilir.

+ **PgP substratları**

Amiodaron bir P-gp inhibitörüdür. P-gp substratlarıyla birlikte kullanımının, maruziyette artışa neden olması beklenir.

- **Dabigatran:** Kanama riski nedeniyle, amiodaronun dabigatranla birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Dabigatran dozunun ürün bilgisine uygun olarak ayarlanması gerekebilir.

+ **Oral antikoagülanlar:**

Antikoagülan etki ve hemorajik risk artar.

Protrombin düzeyi ve INR daha sık kontrol edilmelidir. Oral antikoagülan dozu, amiodaron tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonra ayarlanmalıdır.

+ **Sitokrom P450 3A4 sistemiyle metabolize edilen ilaçlar:**

Bu gibi ilaçların, bir CYP 3A4 inhibitörü olan amiodaron ile birlikte uygulanması; bu ilaçların plazma konsantrasyonlarının yükselmesine ve dolayısıyla toksisitelerin artmasına neden olabilir:

• **Fentanil:** Amiodaron ile kombine edilmesi, fentanilin farmakolojik etkilerini güçlendirerek, toksisite riskini artırabilir.

• **Statinler:** Amiodaron ile birlikte CYP 3A4 tarafından metabolize edilen simvastatin, atorvastatin ve lovastatin gibi statinlerin birlikte kullanılması kas toksisitesi riskini artırır. Amiodaron ile birlikte CYP 3A4 tarafından metabolize edilmeyen bir statin kullanılması önerilir.

• **CYP 3A4 tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar:** lidokain, takrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin, kolşisin

• **Flekainid:** Flekainid esas olarak CYP 2D6 tarafından metabolize olur, bu enzimin inhibe edilmesi sonucu amiodaron, flekainidin plazma seviyelerini artırabilir; dolayısıyla flekainid dozunun %50 azaltılması ve hastanın yan etkiler için yakından takip edilmesi tavsiye edilir.

Diğer CYP 450 izoenzim substratları ile etkileşimler: İn vitro çalışmalar ayrıca; amiodaronun CYP1A2, CYP2C19 ve CYP 2D6'ya da ana metabolitleri aracılığı ile inhibe ettiğini göstermiştir. Birlikte uygulandığında, amiodaronun, metabolizması CYP1A2, CYP2C19 ve CYP 2D6'ya bağlı olan ilaçların plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi beklenmektedir.

+ Siklosporin

Dolaşan siklosporin düzeyleri, ilacın hepatik metabolizmasının azalmasına bağlı olarak artar; nefrotoksik etki riski söz konusudur. Dozunun ayarlanması gereklidir.

Kan siklosporin derişimlerinin ölçümü, böbrek fonksiyonlarının takibi ve amiodaron tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonra doz ayarlaması yapılması gereklidir.

+ Oral diltiazem

Özellikle yaşlılarda, bradikardi ve atrioventriküler blok riski mevcuttur.

Klinik takip ve elektrokardiyografik monitorizasyon yapılmalıdır.

+ Kalp glikozidleri:

Otomatizma depresyonu (aşırı bradikardi) ve atrioventriküler ileti bozuklukları görülebilir. Digoksin kullanılması halinde, digoksin klerensinin azalmasına bağlı olarak plazma digoksin düzeyinde artış gözlenebilir. Kalp hızı ve atrioventriküler ileti üzerinde sinerjistik bir etki de görülebilir.

Klinik izlem ve EKG monitorizasyonu yapılmalı; gerekirse kan digoksin düzeyleri ölçülerek, digoksin dozu ayarlanmalıdır.

+ Esmolol

Kontraktilete, otomatizma ve ileti bozuklukları ortaya çıkabilir (kompansatuar sempatik mekanizmaların baskılanması nedeniyle).

Klinik ve elektrokardiyografik monitorizasyon yapılmalıdır.

+ Potasyumu düşüren ilaçlar: potasyumu düşüren diüretikler (tek başına veya kombine olarak), uyarıcı laksatifler, glukokortikoidler (sistemik kullanım), tetrakosaktid, amfoterisin B (IV)

Ventriküler aritmi ve özellikle de Torsades de pointes riski artar (hipokalemi ve/veya hipomagnezemi predispozan bir faktördür). Diğer tür laksatifler kullanılmalıdır.

Klinik takip ve elektrokardiyografik monitorizasyon yapılmalıdır. Torsades de pointes ortaya çıkması halinde antiaritmik ajanlar verilmemelidir; kardiyak pacing başlatılabilir ve IV magnezyum kullanılabilir.

+ Greyfurt suyu:

Greyfurt suyu sitokrom P450 3A4'ü inhibe eder ve amiodaronun plazma konsantrasyonunu yükseltebilir. Oral amiodaron kullanımı esnasında greyfurt suyu tüketiminden kaçınılmalıdır.

+ Fenitoin:

Plazma fenitoin düzeylerinde yükselme ve buna eşlik eden özellikle nörolojik tipte doz aşımı belirtileri görülebilir (fenitoinin hepatik metabolizmasının azalması nedeniyle).

Klinik takip yapılmalı, fenitoinin plazma derişimleri kontrol edilmeli ve gerekirse, ilacın dozu ayarlanmalıdır.

+ Bradikardik ilaçlar: bradikardik kalsiyum kanal blokörleri (diltiazem, verapamil), beta-blokerler (sotalol hariç), klonidin; guanfasin, kalp glikozidleri; antikolinesteraz ilaçlar (donezepil, galantamin, rivastigmin, takrin, ambemonyum, piridostigmin, neostigmin)

Ventriküler aritmi ve özellikle de Torsades de pointes riski artar

Elektrokardiyografik ve klinik monitorizasyon yapılmalıdır.

+ Simvastatin

Rabdomiyolizis gibi, doza bağımlı yan etkilerin riski artar (kolesterol düşürücü ilacın hepatik metabolizmasının azalması nedeniyle).

Simvastatin uygulanırken, 20 mg/gün dozu aşılmamalıdır.

Bu dozla terapötik etkinlik elde edilemiyorsa, bu tür etkileşimi bulunmayan başka bir statin kullanılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda amiodaronun etkililiği ve güvenliliği gösterilmemiştir. Bu nedenle çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar uygun bir doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Amiodaronun gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. Hayvan çalışmalarında teratojenik bir etki saptanmamıştır. Hayvanlarda herhangi bir teratojenik etkisi görülmediğinden, insanlarda da malformatif bir etki göstermesi beklenmez.

Gerçekte de bugüne kadar, insanlarda malformasyon oluşumundan sorumlu olan maddelerin, her iki tür üzerinde gerçekleştirilen ve uygun bir şekilde yürütülen çalışmalarda, hayvanlarda teratojenik olduğu saptanmıştır.

Klinik olarak, gebeliğin ilk üç aylık döneminde uygulanan amiodaronun potansiyel malformatif etkisini değerlendirmeyi mümkün kılacak yeterli veri henüz bulunmamaktadır.

Fötal tiroid bezi, son adet döneminden 14. hafta sonra iyot bağlamaya başladığından, ilacın bu dönemden önce uygulanması halinde fötal tiroid bezi üzerinde herhangi bir etki oluşturması beklenmez.

Bu dönemden sonra ilacın kullanımına bağlı aşırı iyot yüklenmesi, fütusta biyolojik veya hatta klinik (guatr) hipotiroidizme neden olabilir.

Fötusun tiroid bezi üstündeki etkileri göz önüne alındığında, sağlayacağı yarar risklerinden fazla olmadığı müddetçe; amiodaron hamilelik sırasında kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Amiodaron ve metaboliti, iyotla beraber, anne sütüne maternal plazmadan daha yüksek derişimlerde geçer. Yenidoğanda hipotiroidizm riski nedeniyle, bu ilaçla tedavi sırasında emzirme kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Amiodaronun erkek ve dişi sıçanlara 90 mg/kg/gün dozlarında uygulandığı fertilite çalışmalarında, fertilitede azalma görülmüştür. Amiodaronun teratojenik bir etkisi yoktur. Amiodaron ve desetilamiodaron anne sütüne geçer.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Amiodaron ile ilgili güvenilirlik verilerine göre, amiodaronun araç veya makine kullanımı becerilerini bozduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Aşağıda listelenen advers etkilerin sıklığı aşağıdaki açıklama doğrultusunda tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir aralık grubunda, istenmeyen etkiler azalan şiddete göre sıralanmıştır.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek:

- Trombositopeni
- Aplastik anemi
- Hemolitik anemi

Bilinmiyor:

- Kemik iliği granülomunun da dahil olduğu granüloma

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek:

- Anafilaktik şok

Bilinmiyor:

- Anjiyonörotik ödem (Quincke ödemi)

Endokrin hastalıklar:

Yaygın:

- Tablet formu kullanıldığında hipotiroidizm ve bazen ölümcül olabilen hipertiroidizm

Çok seyrek:

- Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyon sendromu

Bilinmiyor: Hipertiroidizm

Amiodaron tedavisinin kesilmesinden aylar sonra ortaya çıkan hipertiroidizm vakaları bildirilmiştir.

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor:

- Anoreksi

Sinir sistemi hastalıkları:

Yaygın:

- Genellikle dozun azaltılması ya da kesilmesinden sonra gerileyen ekstrapiramidal tremor
- Kabuslar da dahil olmak üzere uyku bozuklukları

Yaygın olmayan:

- Genellikle ilacın kesilmesi ile geri dönüşümlü olan duyuşal, motor veya mikst tipte periferik nöropati ve miyopati

Çok seyrek:

- Genellikle dozun azaltılması ya da kesilmesinden sonra gerileyen serebellar tipte ataksi
- İntrakranyal hipertansiyon (psödötümör serebri)
- Baş ağrısı
- Vertigo

Ayrıca baş dönmesi, yorgunluk, hafıza zayıflığı, koordinasyon zayıflığı bildirilmiştir.

Göz hastalıkları:

Çok yaygın:

- Mikro birikimler (genellikle pupillanın altındaki bölgeyle sınırlıdır)
- Korneal mikro birikimler

Çok seyrek:

- Bulanık görme
- Görmede azalma
- Göz dibinde papilla ödemi ile birlikte körlük gelişebilen optik nöropati (optik nörit)
- Şiddetli ışıpta renkli halkaların görülmesi veya bulanık görme

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın:

- Genellikle orta şiddette ve doza bağımlı bradikardi

Yaygın olmayan:

- Bazen kardiyak arrestin takip ettiği aritmi başlaması veya var olan aritminin kötüleşmesi

- Sinoatrial blok ve değişik derecelerde AV blok gibi ileti bozuklukları

Çok seyrek:

- Özellikle yaşlılarda ve/veya sinüs düğümü disfonksiyonu olan hastalarda amiodaron kullanımının bırakılmasını gerektirecek şekilde belirgin bradikardi ve sinüs aresti

Bilinmiyor:

Torsades de pointes

Amiodaronun aritmi yapıcı etkisi birçok antiaritmik ajana göre zayıftır ve belirli ilaç kombinasyonları (Bkz. bölüm 4.5) ve elektrolit denge bozukluklarında ortaya çıkar.

Vasküler hastalıklar:

Yaygın:

- Kan basıncında orta dereceli ve geçici düşüş
- Aşırı hızlı uygulamadan sonra veya doz aşımına bağı ağır hipotansiyon veya dolaşım kollapsı vakaları

Çok seyrek:

- Sıcak basması
- Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın:

- Diffüz interstisyel veya alveoler pnömopati
- Bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP)
- Genellikle interstisyel pnömopatilere eşlik eden plörezi

Çok seyrek:

- Özellikle astmatik vakalarda bronkospazm;
- Genellikle bir interstisyel pnömoniyle ilişkili olarak, bazen fatal sonuçlanabilen ve bazen cerrahi girişimden hemen sonra ortaya çıkan (yüksek dozda oksijenle etkileşme olasılığı üzerinde durulmuştur) akut solunum sıkıntısı sendromu
- Özellikle astımlılarda, ağır solunum yetmezliği durumunda bronkospazm ve/veya apne.
- Efor dispnesi

Bilinmiyor:

- Pulmoner hemoraji

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın:

- Bulantı
- Kusma
- Anoreksi
- Konstipasyon
- AST veya ALT düzeylerinde artma
- Tat alma bozuklukları

Genellikle yükleme tedavisi sırasında ortaya çıkarlar ve dozun azaltılmasıyla geriler.

Hepato bilier hastalıklar:

Çok -yaygın:

- Transaminaz düzeylerinde, dozun azaltılmasıyla, hatta kendiliğinden gerileyebilen, genellikle orta dereceli (normalin 1,5-3 katı) yükselme

Yaygın:

- Yükselmiş serum transaminaz seviyeleri ve/veya sarılıkla birlikte görülen, bazen fatal olabilen ve tedavinin kesilmesini gerektiren, akut hepatopati

Çok seyrek:

- Uzun süreli tedavi sırasında (oral yolla) görülen kronik hepatopati vakaları. Histolojik görünüm psödo-alkolik hepatitteki gibidir. Belirsiz klinik ve laboratuvar bulguları (sürekli olmayan hepatomegali, normal düzeyin 1.5-5 katı serum transaminaz düzeyi), karaciğer fonksiyon parametrelerinin düzenli monitorizasyonunu gerektirir. Serum transaminaz yüksekliği –orta derecede bile olsa- 6 aydan uzun süren bir tedaviden sonra ortaya çıkarsa, kronik karaciğer hasarını akla getirmelidir. Klinik ve laboratuvar bulgularındaki bozukluklar, genellikle tedavi kesildikten sonra geriler. Gerilemeyen birkaç vaka bildirilmiştir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok yaygın:

- Fotosensitivite

Yaygın:

- Deri üzerinde mavimsi veya kurşuni renkte pigmentasyonlar; uzun süreli ve yüksek dozda tedavide ortaya çıkabilir ve bu pigmentasyonlar tedavinin kesilmesinden sonra yavaş yavaş kaybolur (10-24 ay)

Çok seyrek:

- Terleme
- Radyoterapi sırasında eritem
- Deri döküntüleri
- Eksfoliyatif dermatit
- Alopesi

Bilinmiyor:

- Ürtiker

Kas-iskelet sistemi ve bağ doku hastalıkları:

Bilinmiyor: Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Seyrek:

- Serum kreatinin düzeylerinin orta derecede yükseldiği böbrek yetmezliği

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Çok seyrek:

- Epididimit
- İmpotans

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları:

Yaygın:

- Ağrı
- Eritem
- Ödem
- Nekroz
- Damar dışına kaçma
- İnfiltrasyon
- İnflamasyon
- Endurasyon
- Tromboflebit, flebit
- Sellülit
- İnfeksiyon
- Renk değişiklikleri

Diğer yan etkiler:

- Koku alma yeteneğinde anormallik

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İntravenöz yolla uygulanan amiodaronun doz aşımı ile ilgili olarak bilgi yoktur. Oral yolla uygulanan amiodaronun akut doz aşımı ile ilgili çok az bilgi vardır. Birkaç vakada sinüs bradikardisi, kalp bloğu, ventriküler aritmi –özellikle de Torsades de pointes-, dolaşım yetmezliği ve karaciğer bozukluğu bildirilmiştir. Doz aşımı halinde, genel destekleyici

önlemlere ek olarak semptomatik tedavi yapılmalıdır. Hasta monitorize edilmelidir; bradikardi gelişmesi halinde beta-adrenerjik stimulanlar veya glukagon verilebilir. Kendiliğinden düzelen ventriküler taşikardi atakları da ortaya çıkabilir. Amiodaronun farmakokinetik özellikleri nedeniyle, hasta yeterince uzun süre takip edilmeli ve özellikle kardiyak fonksiyonlar açısından izlenmelidir.

Amiodaron ve metabolitleri diyalizle vücuttan atılamaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiaritmikler: Sınıf III

ATC kodu: C01BD01

Amiodaron, kalp kası liflerinde aksiyon potansiyelinin 3. fazını uzatır, yükselme fazının hızını veya yüksekliğini değiştirmez (Vaughan Williams Sınıf III). Amiodaron ile aksiyon potansiyelinin yalnızca 3. fazının uzamasının nedeni, sodyum veya kalsiyum dışı akımlarında hiç bir değişiklik olmaksızın, sadece potasyum akımının yavaşlamasındandır.

Bradikardi yapıcı etkisi sinüs otomatisitesinin azaltılmasına bağlıdır; bu etki atropin ile antagonize edilmez.

Non-kompetitif alfa ve beta antiadrenerjik reseptörler üzerinde etkisi vardır.

Sinoatriyal, atriyal ve nodal iletide yavaşlamaya yol açar. Bu ileti kalp atım hızına bağlı olarak artar.

İntraventriküler iletide değişiklik oluşturmaz.

Refrakter periyotta uzamaya ve atrial, nodal ve ventriküler düzeylerde miyokardın eksitabilitesinde azalmaya yol açar.

Atriyoventriküler yan yollarda refrakter periyodu uzatır ve iletiyi yavaşlatır.

Negatif inotropik etkisi yoktur.

Ayrıca, kardiyopulmoner resüsitasyonda amiodaron kullanımı için:

Şoka (defibrilatöre) dirençli ventriküler fibrilasyon nedeniyle hastane dışında kardiyak arrest ortaya çıkan hastalarda IV amiodaronun güvenliliği ve etkililiği, iki çift - kör çalışmada değerlendirilmiştir: ARREST çalışması (amiodaron-plasebo karşılaştırması) ve ALIVE çalışması (amiodaron-lidokain karşılaştırması). Her iki çalışmanın da birincil sonlanım noktası, hastaneye ulaşmaya kadar sağkalımdır.

ARREST çalışmasında, hastane dışında ventriküler fibrilasyona bağlı kardiyak arrest gelişen veya üç veya daha fazla defibrilasyon şokuna ve epinefrine dirençli, nabız alınmayan ventriküler taşikardisi olan 504 hasta, 20 ml %5'lik dekstroz içinde seyreltilmiş 300 mg amiodaronun periferik bir vane hızla enjeksiyonu (246 hasta) veya plasebo (258 hasta) uygulanacak şekilde randomize edilmiştir. Amiodaron, hastaneye ulaşmaya kadar sağ kalan 197 hastada (%39), resüsite edilme ve hastaneye ulaşma şansını anlamlı düzeyde yükseltmiştir: amiodaron grubunda %44, plasebo grubunda %34 [p=0.03]. Hastalığın gidişini belirleyen diğer bağımsız faktörler düzeltildikten sonra, hastaneye ulaşana kadar sağkalım için düzeltilmiş Odds oranı, amiodaron grubunda plasebo grubuna kıyasla 1.6 olarak bulunmuştur (%95 güven aralığı 1.1-2.4; p=0.02). Amiodaron grubunda, plasebo grubuna kıyasla daha fazla hastada hipotansiyon (%59'a karşılık %25; p=0.04) veya bradikardi (%41'e karşılık %25, p=0.004) ortaya çıkmıştır.

ALIVE çalışmasında, üç defibrilasyon şoku, epinefrin ve tekrar bir defibrilasyon şokuna dirençli ventriküler fibrilasyonu bulunan veya başlangıçta başarılı olan defibrilasyon sonrasında ventriküler fibrilasyonu tekrarlayan 347 hasta, amiodaron (30 ml %5 dekstroz

içinde, tahmini vücut ağırlığına göre 5 mg/kg dozunda) ve lidokain görünümünde plasebo veya lidokain (10 mg/ml derişiminde, 1.5 mg/kg dozunda) ve amiodaron görünümünde, aynı çözücüyü (polisorbata 80) içeren plasebo uygulanacak şekilde randomize edilmiştir. Amiodaron, çalışmaya alınan 347 hastada, resüsite edilme ve hastaneye ulaşma şansını anlamlı düzeyde yükseltmiştir: amiodaron grubunda %22.8 (180 hastadan 41'i), lidokain grubunda %12 (167 hastadan 20'si) [p=0.009]. Sağkalımı etkileyebilecek diğer faktörlerin düzeltilmesinden sonra, hastaneye ulaşana kadar sağkalım için düzeltilmiş Odds oranı, amiodaron grubunda lidokain grubuna kıyasla 2.49 olarak bulunmuştur (%95 güven aralığı 1.28-4.85; p=0.007). Bradikardi için atropin uygulamasına veya dopaminle presör tedaviye gereksinim duyan veya açık olarak lidokain uygulanan hastaların oranı arasında, her iki tedavi grubunda fark saptanmamıştır.

Başlangıçta çalışma ilacının uygulanmasını takiben yapılan defibrilasyon sonrasında asistol ortaya çıkan hastaların oranı, lidokain grubunda, amiodaron grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, %28.9 ve %18.4), p=0.04.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

IV verildiği için geçerli değildir.

Dağılım:

İlacın etkinliği enjeksiyondan sonra 15 dakikada en üst düzeye çıkar ve takip eden 4 saat içinde düşer.

Amiodaron güçlü bir şekilde proteinlere bağlanır.

Amiodaronun örneğin 600 mg/gün gibi yüksek dozları, başlangıçta etkili doku düzeylerine mümkün olduğunca hızlı bir şekilde ulaşılacak şekilde uygulanmalıdır. İlacın yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle, genellikle 200 mg/günlük bir idame dozu, hatta daha düşük dozlar yeterli olur. Doz ayarlamaları arasında yeni dağılım dengesine ulaşılması için yeterli süre beklenmelidir

Biyotransformasyon:

Amiodaron esas olarak CYP3A4 ve CYP2C8 tarafından metabolize edilir. Amiodaron ve metaboliti desetilamiodaron, *in vitro* ortamda CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 ve 2C8'i inhibe etme potansiyeline sahiptirler. Amiodaron ve desetilamiodaron, P-gp ve organik katyon taşıyıcı (OCT2) inhibisyonu potansiyeline de sahiptir (bir çalışmada, OCT2 substratı olan kreatininin konsantrasyonunda %1,1 düzeyinde artış saptanmıştır). *In vivo* veriler amiodaronun CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 ve P-gp substratlarıyla etkileşimlerini ortaya koymaktadır.

Eliminasyon:

Plazma yarılanma ömrü genellikle 50 gün kadardır. Bununla birlikte bu süre, hastadan hastaya önemli ölçüde değişebilir. Yarılanma ömrünün 20 günden kısa veya 100 günden uzun olduğu hastalar bildirilmiştir. Uzun yarılanma ömrü, ölüm riski bulunan aritmilerde yaşam kurtarıcıdır; bu özellik nedeniyle, ara sıra dozun atlanması amiodaronun sağladığı korumayı anlamlı ölçüde etkilemez.

Böbreklerden atılım minimaldir, başlıca atılım yolu feçesle atılımdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

Çocuklarda yapılmış kontrollü çalışma yoktur. Pediyatrik hastalarla ilgili sınırlı yayımlanmış veride, erişkinlere kıyasla anlamlı bir fark bildirilmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Amiodaronun akut toksisitesi düşüktür. Tekrarlanan uygulamaların ardından, toksikolojik profil, sıçanlardaki özellikle karakterize tiroid hiperaktivitesi ile hiperplastik ve neoplastik değişiklikler, sıçan ve köpeklerdeki karakterize fosfolipidoz olan özellikle mezenterik lenf nodüllerinde ve ciğerlerde köpüklü makrofajların infiltrasyonu ve kobaylardaki fotoalerji ve fototoksosite ile ilişkilidir. Köpeklerde santriböüler hepatik konjesyon yanında transaminaz ve alkalın fosfatazda ara sıra artışlar gözlenmiştir. Bu türlerde ayrıca sindirim bozuklukları da görülmüştür.

Amiodaron teratojenik değildir ama anne hayvanlara verilen toksik doz fertilitayı azaltmaktadır ve yavru gelişimini etkilemektedir. Amiodaron ve desetilamiodaron anne sütü geçer.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Benzil alkol (*)

Polisorbat 80

Enjeksiyonluk su

(*) İmalat sırasındaki kayıpları önlemek için % 1 oranında eksez doz konulur.

6.2 Geçimsizlikler

PVC malzemeler veya DEHP di(2-etilhekzil) ftalat ile plastikleştirilmiş tıbbi araçların kullanımı, amiodaron enjeksiyonluk çözeltinin varlığında DEHP salımına neden olabilir. Hastanın DEHP'ye maruz kalma oranını en aza indirmek için, infüzyon öncesinde, nihai amiodaron seyreltiminin, DEHP içermeyen kitler kullanılarak hazırlanması önerilir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında ve ışıktan koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

3 ml'lik 6 ampullük ambalajlar kullanılmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Bkz. bölüm 4.2

Farmasötik özellikleri nedeniyle, 600 mg/litre'den daha düşük derişimde kullanılmamalıdır. Yalnızca %5'lik Dekstroz çözeltisi kullanılmalıdır.

İnfüzyon çözeltisine başka preparasyonlar karıştırılmamalıdır.

PVC malzemeler veya DEHP di(2-etilhekzil) ftalat ile plastikleştirilmiş tıbbi araçların kullanımı, amiodaron enjeksiyonluk çözeltinin varlığında DEHP salımına neden olabilir. Hastanın DEHP'ye maruz kalma oranını en aza indirmek için, infüzyon öncesinde, nihai amiodaron seyreltiminin, DEHP içermeyen donanım, -DEHP içermeyen PVC, poliolefinler (polietilen, polipropilen), cam vs. gibi- kullanılarak hazırlanması önerilir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik” lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi aventis Fransa lisansı ile
Sanofi aventis İlaçları Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No: 193 34394 Levent - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

220/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.09.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ