

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CORDARONE 150 mg/3 mL IV enjeksiyonluk çözelti
Steril

2.KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

3 mL'lik steril ampulde;
Amiodaron hidroklorür 150 mg

Yardımcı madde:

Benzil alkol 60 mg
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3.FARMASÖTİK FORM

Enjektabl solüsyon
Soluk sarı berrak çözelti

4.KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Tedavi, sadece hastane veya uzman gözetimi altında başlatılmalı ve normal bir şekilde gözlenmelidir. CORDARONE, diğer tedavilere cevap vermeyen aşağıdaki şiddetli ritim bozukluklarının tedavisinde veya başka bir tedavi kullanılamadığında kullanılmalıdır.

- Başka ilaçlar kullanılamadığındaki atriyal aritmi ve fibrilasyon.
- Wolff-Parkinson White sendromuna bağlı taşikardi.
- Başka ilaçlar kullanılamadığındaki supraventriküler, nodal ve ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon dahil tüm taşikardi tipleri.

CORDARONE çabuk cevap gerekli olduğunda veya oral uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

CORDARONE sadece kardiyak izleme, defibrilasyon ve kalp pilinin (cardiac pace) bulunduğu ortamlarda intravenöz olarak kullanılmalıdır.

CORDARONE Direkt Akım (DC) kardiyoversiyonu öncesi kullanılabilir.

Standart önerilen doz, 20 dakika ila 2 saatlik bir sürede intravenöz infüzyon olarak verilen 5 mg/kg vücut ağırlığıdır. Bu doz 250 mL % 5 dekstroz içerisinde seyreltik çözelti olarak uygulanır.

Bunu, 24 saatte bir 500 mL %5 dekstroзда 1.200 mg'a kadar (yaklaşık 15 mg/kg vücut ağırlığı) tekrar eden infüzyon takip edebilir, infüzyon hızı klinik cevaba dayanarak ayarlanır (bkz. Bölüm 4.4.).

Aşırı klinik acil durumda, ilaç, uzmanın takdirine bağlı olarak, minimum 3 dakika içinde 10-20 mL %5 dekstroz içinde 150-300 mg'lık yavaş bir enjeksiyon olarak verilebilir. Bu en az 15

dakika tekrarlanmamalıdır. CORDARONE ile bu şekilde tedavi edilen hastalar, yoğun bakım ünitesinde yakından izlenmelidir. (bkz. Bölüm 4.4).

İntravenöz tedaviden oral tedaviye geçiş:

Yeterli yanıt alınır alınmaz, oral tedaviye normal yükleme dozunda birlikte başlanmalıdır (günde 3 kez 200 mg tablet). Daha sonra CORDARONE aşamalı olarak sonlandırılmalıdır.

Şoka dirençli ventriküler fibrilasyonun kardiyo-pulmoner resüsitasyonu:

Önerilen intravenöz doz 20 mL % 5'lik dekstroz solüsyonu içinde seyreltilen 300 mg (veya 5 mg/kg vücut ağırlığı) amiodarondur, ve hemen enjekte edilmelidir. Ventriküler fibrilasyonun devam etmesi halinde, 150 mg'lık (veya 2,5 mg/kg vücut ağırlığı) ek bir intravenöz dozun uygulanması düşünülebilir.

Uygulama şekli:

Standart önerilen doz, 20 dakika ila 2 saatlik bir sürede intravenöz infüzyon olarak verilen 5 mg/kg vücut ağırlığıdır. Bu doz 250 mL % 5 dekstroz içerisinde seyreltik çözelti olarak uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

I.V. amiodaron uygulamasının ilk 24 saati içinde, akut karaciğer bozuklukları (bazen ölümcül olabilen, şiddetli 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 (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda özel bir doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon:

Amiodaronun pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Halihazırda mevcut veri Bölüm 5.1 ve 5.2'de sunulmaktadır. Benzil alkol içerdiğinden CORDARONE prematürelerde, bebeklerde ve 3 yaşa kadar çocuklarda kontrendikedir.

Geriyatrik popülasyon:

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 dolaşım 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:

- Sinoatriyal kalp bloğu sinüs bradikardisi ve zayıf sinüs sendromu olguları. Şiddetli atriyoventriküler dolaşım bozuklukları (yüksek derece AV bloğu, bifasiküler veya trifasiküler blok) veya sinüs nod bozukluğu hastalarında CORDARONE pacemaker ile bir arada kullanılabilir;
- Kanıtlanmış tiroid hastalığı veya tiroid hastalığı öyküsü olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4);

- İyoda, amiodarona veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılık halleri (bir ampül yaklaşık 56 mg iyot içermektedir);
- Gebelik (istisnai durumlar dışında, bkz. Bölüm 4.6);
- Laktasyon (bkz. Bölüm 4.6);
- Bi- veya tri-fasiküler dolaşım bozuklukları, kalıcı faal pacemaker kullanılmıyorsa ya da hasta özel bakım ünitesinde bulunmuyorsa ve amiodaron elektrosistolik hız denetimi altında kullanılıyorsa;
- Dolaşım kollapsı;
- Ağır arteriyel hipotansiyon;
- Hipotansiyon, ağır solunum yetmezliği, miyopati veya kalp yetmezliği olgularında intravenöz enjeksiyon kullanım (durumun kötüleşmesi olasıdır);
- Yenidoğanlarda ölümcül ‘gaspıng sendromu’ raporları ile ilişkilendirilen benzil alkol içermesi nedeniyle, yenidoğanlarda veya prematüre yenidoğan bebeklerde veya 3 yaşın altındaki çocuklarda (bir ampül 60 mg benzil alkol içermektedir);
- Torsade de Pointes'a neden olan ilaçlarla kombine kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5):

Diğer alternatif tedavilerin başarısız olduğu şoka dirençli ventriküler fibrilasyonun kardiyopulmoner resüsitasyon vakalarında, Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4’e bakınız.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Intravenöz enjeksiyona spesifik olarak; ayrıca bkz. Bölüm 4.3

- Bazen hızlı enjeksiyon ile ilişkilendirilen hemodinamik etkiler nedeniyle, intravenöz enjeksiyon genellikle tavsiye edilmez (bkz. Bölüm 4.8). Dolaşım kollapsı çok hızlı uygulama veya aşırı doz ile hızlandırılabilir (bradikardi oluşan bu tür hastalarda atropin başarılı bir şekilde kullanılmıştır). Mümkün olduğunca intravenöz infüzyon tercih edilmelidir.
- İntravenöz enjeksiyon sadece alternatif tedavilerin yetersiz kaldığı acil durumlarda ve sadece yoğun bakım ünitelerinde, sürekli elektrokardiyografik kontrol ve kan basıncı kontrolü altında gerçekleştirilmelidir.
- Doz 5 mg/kg’dır. Şoka dirençli ventriküler fibrilasyonun kardiyopulmoner resüsitasyon durumu dışında, amiodaronun enjeksiyon süresi asla 3 dakikadan az olmamalıdır ve birinci enjeksiyondan sonra (yalnızca bir ampul uygulanmış olsa bile) 15 dakikadan önce ikinci bir enjeksiyon yapılmamalıdır (geri dönüşümsüz kollaps riski).
- Aynı enjektör içinde diğer preparatlar ile karıştırılmamalıdır. Aynı yol içerisinde diğer preparatlar enjekte edilmemelidir. Amiodaron tedavisine devam edilmesi gerektiğinde intravenöz infüzyona geçilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik hastalar

CORDARONE benzil alkol (20 mg/mL) içermektedir. Bebeklerde ve 3 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı toksik reaksiyonlara ve alerjik reaksiyonlara yol açabilir. Benzil alkol içeren intravenöz çözeltilerin uygulanmasının ardından yenidoğanlarda (1 aylıktan küçük çocuklar) ölümcül ‘gaspıng sendromu’ bildirilmiştir. Semptomlar gaspıng sendromunun başlangıcını, hipotansiyonu, bradikardiyi ve kardiyovasküler kollapsı içerir (bkz. Bölüm 4.3).

Kardiyak bozukluklar

Amiodaron düşük proaritmik etkiye sahiptir. 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 kardiyak durumun kötüleşmesiyle ilgili olup olmadığının anlaşılması önem taşır. Genellikle ilaç etkileşimleri ve/veya elektrolit bozuklukları gibi QT aralığında uzama faktörleri bağlamında proaritmik etkiler meydana gelmektedir. (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8). QT aralığındaki uzamaya rağmen, amiodaron düşük torsadojenik aktivite göstermektedir.

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

CORDARONE'nin farmakolojik eylemi, EKG değişikliklerine yol açabilir: U dalgalarının olası gelişimi ve deforme olmuş T dalgaları ile QT uzaması (uzamış repolarizasyon ile ilişkili) gibi değişiklikler toksisiteyi yansıtmaz.

Şiddetli bradikardi ve kalp bloğu :

Sofosbuvir içeren rejim, amiodaron ile kombinasyon halinde kullanıldığında yaşamı tehdit eden bradikardi ve kalp bloğu olguları gözlenmiştir.

Bradikardi genellikle saatler ila günler içerisinde ortaya çıkmıştır, ancak daha sonraki vakalar çoğunlukla Hepatit C Virüsü (HCV) tedavisine başlandıktan sonra 2 haftaya kadar gözlenmiştir.

Amiodaron, yalnızca sofosbuvir içeren rejimi kullanan hastalarda, diğer alternatif tedavilerin tolere edilmediği veya kontrendike olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Amiodaronun eş zamanlı kullanımının gerekli olduğu düşünüldüğünde, birlikte uygulamanın ilk 48 saatinde hastalara, yatan hasta olarak kardiyak izleme yapılması önerilir. Bundan sonra kalp atış hızı, ayakta tedavi veya kendi kendine izlem şeklinde, tedavinin en az ilk 2 haftası boyunca günlük olarak yapılmalıdır.

Amiodaronun yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle amiodaron tedavisini birkaç ay içinde kesmiş olan hastalar ve sofosbuvir içeren rejimde başlanacak olan hastalarda kardiyak izlem yukarıda özetlendiği gibi uygun biçimde izlenmelidir.

Sofosbuvir içeren rejim ile kombinasyon halinde amiodaron kullanan hastalar, bradikardi ve kalp bloğu semptomları konusunda uyarılmalı ve bu semptomlar ortaya çıktığında hemen doktora başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Pulmoner bozukluklar:

Dispne veya kuru öksürük başlaması, interstisyel pnömoni gibi pulmoner toksisite ile ilişkili olabilir. İntravenöz amiodaron ile çok seyrek olarak interstisyel pnömoni vakaları bildirilmiştir. Bu teşhisten şüphelenildiğinde, 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 düşünölmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Klinik belirtiler genellikle birkaç hafta içinde iyileşmektedir, arkasından daha yavaş olarak, radyolojik iyileşme olmakta ve akciğer fonksiyon gelişiminde düzelme gerçekleşmektedir. Bazı hastalarda amiodaron tedavisinin kesilmesine rağmen kötüleşme görölebilir. Ölümle sonlanabilen akciğer toksisitesi olguları bildirilmiştir.

Bazen ölümcöl olabilen, şiddetli solunum komplikasyonu olguları çok seyrek olarak genellikle cerrahi girişimden hemen sonraki dönemde gözlenmiştir (erişkinde akut solunum sıkıntısı sendromu); bu durum yüksek bir oksijen konsantrasyonuyla muhtemel bir etkileşim nedeniyle gelişmiş olabilir (bkz. Bölüm 4.5 ve 4.8).

Karaciğer bozuklukları (bkz. Bölüm 4.8):

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

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

Tiroid disfonksiyonu:

Tiroid fonksiyon testleri tüm hastalarda tedaviye başlanmadan önce uygun olduğunda gerçekleştirilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Hipertiroidizm amiodaron tedavisi sırasında veya tedavinin sona ermesinden birkaç ay sonra meydana gelebilir. Tirotoksikozun klinik olarak ortaya çıktığı ve bazen ölümcöl olan ciddi vakalar acil tedavi yönetimi gerektirir.

Göz bozuklukları (bkz. Bölüm 4.8):

Eğer bulanık görme veya görme yeteneğinde azalma meydana gelirse, funduskopiyi de içeren bir oftalmolojik muayenenin derhal yapılması gerekir. Optik nöropati ve/veya optik nöritin görölmesi körlüğe doğru ilerleme potansiyeli olması nedeniyle amiodaronun kesilmesini gerektirir. Eğer bulanık görme veya görme yeteneğinde azalma meydana gelmez ise oftalmolojik muayenenin yılda bir kez yapılması önerilir.

Şiddetli büllöz reaksiyonlar:

Yaşamı tehdit eden ya da ölümcöl olabilen deri reaksiyonları Stevens-Johnson sendromu (SJS), Toksik Epidermal Nekroliz (TEN) (bkz. Bölüm 4.8). SJS ve TEN semptomları ya da belirtileri (örn. sıklıkla soyulma ya da mukozada lezyon ile birlikte progresif deri döküntüsü) ortaya çıkarsa amiodaron tedavisi hemen kesilmelidir.

İlaç etkileşimleri (bkz. Bölüm 4.5):

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

Hipotansiyon, şiddetli solunum yetmezliği, kompanse edilmemiş veya şiddetli kalp yetmezliği vakalarında dikkatli olunmalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.3).

CORDARONE yalnızca sürekli izleme (EKG ve kan basıncı) altında özel bakım ünitesinde kullanılmalıdır.

Enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarından kaçınmak için (bkz. Bölüm 4.8), intravenöz olarak uygulanan amiodaron mümkün olduğunda santral venöz yolla uygulanmalıdır.

CORDARONE infüzyonla verildiğinde damla boyutunu azaltabilir ve uygunsa infüzyon hızında ayarlamalar yapılmalıdır.

Anestezi:

Cerrahi girişim öncesinde, anesteziist hastanın amiodaron ile tedavi edildiği konusunda uyarılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Kalp nakli sonrası Primer Greft Disfonksiyonu (PGD):

Retrospektif çalışmalarda, kalp nakli öncesinde nakil yapılacak hastalarda amiodaron kullanımı primer greft disfonksiyonu (PGD) riskinde artışla ilişkilendirilmiştir.

PGD, transplantasyon cerrahisinin ilk 24 saati içerisinde gelişen, tanımlanabilir ikinci bir nedenin bulunmadığı, sol, sağ veya biventriküler disfonksiyon olarak kendini gösteren, hayatı tehdit edici bir kalp nakli komplikasyonudur (bkz. Bölüm 4.8). Şiddetli PGD geri dönüşsüz olabilir.

Kalp nakli için bekleyen hastalarda, transplantasyon öncesinde mümkün olan en kısa zamanda alternatif bir antiaritmik ilaca geçilmesi dikkate alınmalıdır.

CORDARONE, her bir mL'sinde 20 mg olmak üzere bir ampulde toplam 60 mg benzil alkol içerir. Prematüre bebekler ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir (bkz. Bölüm 4.3). Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve anafilaktoid reaksiyonlara neden olabilir

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Amiodaron ile etkileşime giren daha önemli ilaçlardan bazıları arasında varfarin, digoksin, fenitoin ve QT aralığını uzatan ilaçlar bulunur.

• Torsades de Pointes'a veya QT uzamasına neden olan ilaçlar:

– *'Torsades de Pointes'ı indükleyen ilaçlar:*

'Torsades de Pointes'ı indükleyen aşağıdaki ilaçlar ile kombine tedavi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)

- Sınıf Ia antiaritmik ilaçlar (ör. kinidin, prokainamid, dizopiramid, bepidril),
- Sınıf III antiaritmik ilaçlar (ör. sotalol, bretilyum),
- Olası ölümcül “Torsades de Pointes” riski artışı olduğundan vinkamin, bazı nöroleptik ajanlar, sisaprid, intravenöz eritromisin, ko-trimoksazol veya pentamidin enjeksiyonu (parenteral olarak uygulandığında) gibi antiaritmik olmayan ilaçlar
- Bazı antipsikotikler; klorpromazin, tiyoridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisülpirid ve sertindol
- Lityum ve doksepin, maprotilin, amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar
- Terfenadin, astemizol, mizolastin gibi belli antihistaminler
- Kinin, meflokin, klorokin, halofantrin gibi antimalaryal ilaçlar

• QT aralığını uzatan ilaçlar

Torsades de Pointes riski artabileceğinden (bkz. Bölüm 4.4), 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.

Amiodaron tedavisi alan hastalarda, florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

- Kalp atışını düşüren veya otomatizmaya veya dolaşım bozukluklarına sebep olan ilaçlar

Bu ilaçlarla kombine tedavi önerilmez:

Beta blokörler ve belli kalsiyum kanal inhibitörleri (diltiazem, verapamil); negatif kronotropik özelliklerin potansiyel artışı ve dolaşım yavaşlama etkileri meydana gelebilir.

- Hipokalemiye neden olabilen ajanlar

Aşağıdaki ilaçlarla kombine tedavisi önerilmez.

- Hipokalemiye neden olabilen böylelikle *Torsades de Pointes* riskini artıran uyarıcı laksatifler; laksatiflerin başka tipleri kullanılmalıdır.

CORDARONE ile kombinasyon halinde aşağıdaki ilaçlar ile kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

- Hipokalemiye neden olabilen diüretikler (tek başına veya kombine olarak),
- Sistemik kortikosteroidler (gluko-, mineralo-), tetrakosaktid,
- Amfoterisin B (I.V.)

- Genel anestezi (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8)

Genel anestezi uygulanan veya yüksek doz oksijen tedavisi alan hastalarda dikkatli olunması önerilir. Genel anestezi uygulanan amiodaron almış hastalarda ciddi olabilen komplikasyonlar bildirilmiştir: bradikardi (atropine cevap vermeyen), hipotansiyon, dolaşım 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 etkileşiminin bir sonucu olabilir.

Amiodaron ve/veya metaboliti desetilamiodaron, CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 ve P-glikoproteini inhibe eder ve bunların substratlarına maruziyeti artırabilir.

Amiodaronun uzun yarılanma ömrü nedeniyle, amiodaronun sonlandırılmasından sonra birkaç ay boyunca etkileşimler gözlemlenebilir.

- P-gP substratları

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

- *Dijital*

Otomatizmada (aşırı bradikardi) ve atriyoventriküler dolaşımda (sinerjik etki) bozukluklar meydana gelebilir; ek olarak, digoksin klirensindeki azalmaya bağlı olarak plazma digoksin konsantrasyonlarında bir artış mümkündür. EKG ve digoksin plazma seviyeleri izlenmeli ve hastalar dijital toksisitenin klinik belirtileri açısından gözlenmelidir. Dijital tedavisinin dozunun ayarlanması gerekebilir.

- *Dabigatran:*

Kanama riski nedeniyle, amiodaronun dabigatranla birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Dabigatran dozunun ürün bilgisine uygun olarak ayarlanması gerekmektedir.

- CYP2C9 substratları

Amiodaron, sitokrom P450C9'un inhibisyonu ile varfarin veya fenitoin gibi CYP2C9 substratlarının konsantrasyonlarını yükseltir.

Varfarin:

Varfarinin amiodaron ile kombinasyonu oral antikoagülanın etkisini şiddetlendirerek kanama riskini artırabilir. Hem amiodaron tedavisi sırasında hem de amiodaron tedavisinin sonlandırılmasından sonra protrombin (INR) seviyelerini daha düzenli izlemek ve antikoagülan ajanların oral dozlarını ayarlamak gerekir.

Fenitoin:

Amiodaron, sitokrom P450C9 inhibisyonu ile plazma fenitoin konsantrasyonunu yükseltir. Bu sebeple amiodaron ile fenitoin kombinasyonu nörolojik belirtilerle sonuçlanan doz aşımına sebep olabilir. Klinik takip yapılmalı ve aşırı doz belirtileri görünür görünmez fenitoin dozu düşürülmelidir; fenitoin plazma seviyeleri belirlenmelidir.

- CYP2D6 substratları

- *Flekainid*

Amiodaron sitokrom P450D6 inhibisyonu ile, flekainidin plazma konsantrasyonlarını artırabilir. Dolayısıyla flekainid dozu ayarlanmalıdır.

Artan Torsades de Pointes'in riski sebebiyle QT aralığını uzatan aşağıdaki ilaçlarla etkin maddenin kombine tedavisi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3); örneğin:

Aşağıdaki ilaçlarla kombine tedavi önerilmemektedir:

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

Hipokaleminin başlangıcını önlemek (ve hipokalemiyi düzeltmek) gereklidir; QT aralığı izlenmelidir ve “Torsades de Pointes” ortaya çıkması halinde antiaritmik ajanlar verilmemelidir (ventriküler pacing başlatılmalıdır ve I.V. magnezyum kullanılabilir).

- CYP450A4 substratları

Bu gibi ilaçların, bir CYP3A4 inhibitörü olan amiodaron ile birlikte uygulanması; bu ilaçların plazma konsantrasyonlarının yükselmesine ve dolayısıyla toksisitelerin artmasına neden olabilir.

- Siklosporin:

Amiodaron ile kombinasyonu, siklosporin plazma seviyesini artırabilir. Dozunun ayarlanması gereklidir.

- Fentanil:

Amiodaron ile kombinasyonu, fentanilin farmakolojik etkilerini güçlendirebilir ve toksisite riskini artırabilir.

- Statinler:

Amiodaron ile birlikte CYP3A4 tarafından metabolize edilen simvastatin, atorvastatin ve lovastatin gibi statinlerin birlikte kullanılması kas toksisitesi (örn. rabdomiyoliz) riskini artırır. Amiodaron ile birlikte CYP3A4 tarafından metabolize edilmeyen bir statin kullanılması önerilir.

- CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar: lidokain, takrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin, kolşisin.

CYP3A4 inhibitörleri ve CYP2C8 inhibitörleri amiodaron metabolizmasını inhibe etme ve maruziyetini artırma potansiyeline sahiptir.

Amiodaron ile tedavi sırasında CYP3A4 inhibitörlerinden (örn. greyfurt suyu belli tıbbi ürünler) kaçınılmalıdır.

Amiodaron ile sofosbuvir içeren rejimlerin birlikte kullanımı ciddi semptomatik bradikardiye yol açabilir. Eğer eş zamanlı kullanım kaçınılmaz ise kardiyak izlem önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

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.

CORDARONE fetal tiroid bezi üstündeki etkileri göz önüne alındığında, gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Amiodaron gebelik döneminde kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Amiodaron anne sütüne anlamlı miktarda geçer ve emzirme kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Amiodaronun üreme yeteneği üzerine veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda listelenen advers etkiler sistem organ sınıfına göre sınıflandırılmış ve aşağıda listelenen sıklık başlıkları altında sıralanmıştır:

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor:

- Nötropeni, agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek:

- Anafilaktik şok

Bilinmiyor:

- Anjiyonörotik ödem (Quincke ödemi)

Endokrin hastalıklar:

Çok seyrek:

- Uygunsuz Antidiüretik Hormon Salınım Sendromu (UAHSS)

Bilinmiyor:

- Hipertiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor:

- İştah azalması

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın:

- Libido azalması

Bilinmiyor:

- Konfüzyonel durum/deliryum
- Halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok seyrek:

- İyi huylu intrakranyal hipertansiyon (psödötümör serebri)
- Baş ağrısı

Bilinmiyor:

- Parkinsonizm

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor:

- Körlük gelişebilen optik nöropati/nörit (bkz. Bölüm 4.4).

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın:

- Genellikle orta şiddette bradikardi

Çok seyrek:

- Bazen kardiyak arrestin takip ettiği aritmi başlaması veya var olan aritminin kötüleşmesi
- Özellikle yaşlılarda ve/veya sinüs düğümü disfonksiyonu olan hastalarda amiodaron kullanımının bırakılmasını gerektirecek şekilde belirgin bradikardi ve sinüs arresti (bkz. Bölüm 4.4. ve 4.5)
- Torsades de Pointes

Vasküler hastalıklar:

Yaygın:

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

Çok seyrek:

- Sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Çok seyrek:

- İnterstisyel pnömonit veya bazen ölümcül olabilen fibrozis (bkz. Bölüm 4.4)
- Bazen ölümcül olabilen şiddetli solunum komplikasyonları (erişkinde akut solunum sıkıntısı sendromu) (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

- Özellikle astım hastalarında, şiddetli solunum yetmezliği durumunda bronkospazm ve/veya apne.

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok seyrek:

- Bulantı

Bilinmiyor:

- Pankreatit/akut pankreatit

Hepato- bilier hastalıklar:

Çok seyrek:

- Tedavinin başlangıcında serum transaminaz düzeylerinde, genellikle orta dereceli (normalin 1,5-3 katı) izole yükselme (dozun azaltılmasıyla, hatta kendiliğinden normale geri dönebilir)
- Yüksek serum transaminaz seviyeleri ve/veya karaciğer yetmezliği içeren sarılıkla birlikte görülen, bazen fatal olabilen akut karaciğer bozuklukları (bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın:

- Egzema

Çok seyrek:

- Terleme

Bilinmiyor:

- Ürtiker
- Toksik epidermal nekroliz/Stevens-Johnson sendromu, Büllöz dermatiti içeren bazen ölümcül olabilen şiddetli deri reaksiyonları
- Eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç reaksiyonu (DRESS)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor:

- Sırt ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın:

Enjeksiyon bölgesinde aşağıdakiler gibi reaksiyonlar;

- Ağrı
- Eritem
- Ödem
- Nekroz
- Damar dışına kaçma
- İnfiltrasyon
- İnflamasyon
- Endurasyon
- Tromboflebit
- Flebit
- Sellülit
- Enfeksiyon
- Pigmentasyon

Yaralanma ve zehirlenme

Bilinmiyor:

- Kalp nakli sonrası primer greft disfonksiyonu (bkz. Bölüm 4.4)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması:

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İntravenöz yolla uygulanan amiodaronun doz aşımı ile ilgili olarak bilgi yoktur.

Amiodaronun akut doz aşımı ile ilgili çok az bilgi vardır. Birkaç vakada sinüs bradikardisi, kalp bloğu, ventriküler taşikardi atakları, 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 stimülanlar veya glukagon verilebilir.

Kendiliğinden düzelen ventriküler taşikardi atakları da ortaya çıkabilir. Amiodaronun farmakokinetik özellikleri nedeniyle, hasta yeterince ve uzun süre takip edilmeli, 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

CORDARONE, taşiaritmilerin tedavisi için bir üründür ve karmaşık farmakolojik etkilere sahiptir. Etkileri antiadrenerjiktir (kısmi alfa ve beta blokerleri). Hemodinamik etkileri vardır (artan kan akışı ve sistemik / koroner vazodilatasyon). İlaç miyokardiyal oksijen tüketimini azaltır ve oksidatif süreçlerin azalmasıyla sıçan miyokardiyal ATP kullanımı üzerinde koruyucu bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. Amiodaron kalpteki katekolaminlerin metabolik ve biyokimyasal etkilerini ve Na⁺ ve K⁺ ile aktive edilmiş ATPaz'ı inhibe eder.

Şoka dirençli ventriküler fibrilasyon nedeniyle hastane dışında kardiyak arrest ortaya çıkan hastalarda I.V. 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 ulaşınca kadar sağkalımdır.

ARREST çalışmasında, hastane dışında ventriküler fibrilasyona bağlı kardiyak arrest gelişen veya üç veya daha fazla defibrilasyon şokuna ve epinefrine dirençli, nabız alınamayan ventriküler taşikardisi olan 504 hasta, 20 mL % 5'lik dekstroz içinde seyreltilmiş 300 mg

amiodaronun periferik bir vene hızla enjeksiyonu (246 hasta) veya plasebo (258 hasta) uygulanacak şekilde randomize edilmiştir. Amiodaron, hastaneye ulaşmaya kadar sağ kalan 197 hastada (% 39), amiodaron 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 göreceli olasılıklar 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 dekstrozu 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 (polisorbat 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 göreceli olasılıklar 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.

Kontrollü pediyatrik çalışma yürütülmemiştir. Yayımlanan çalışmalarda amiodaronun güvenliliği çeşitli aritmi bulunan 1.118 pediyatrik hastada değerlendirilmiştir. Pediyatrik klinik çalışmalarda aşağıdaki dozlar kullanılmıştır.

Oral

-Yüklemeye dozu: 7 ila 10 gün için 10 ila 20 mg/kg/gün'dür (veya metrekaire cinsinden ifade edilirse 500 mg/m²/gün).

-İdame dozu: minimum etkili doz kullanılmalıdır; bireysel cevaplara göre 5 ila 10 mg/kg/gün (veya metrekaire cinsinden ifade edilirse 250 mg/m²/gün) aralığında olabilir.

İntravenöz

-Yüklemeye dozu: 20 dakika ila 2 saat sürece 5 mg/kg vücut ağırlığıdır.

-İdame dozu: birkaç saatten birkaç güne kadar 10 ila 15 mg/kg/gün.

Gerekliyse, oral tedavi olağan yüklemeye dozu ile eş zamanlı olarak başlatılabilir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Amiodaron farmakokinetiği alışılmamış, karmaşıktır ve tam olarak açıklanmamıştır.

Emilim:

I.V. verildiği için geçerli değildir. Oral uygulamayı takiben, emilim değişkendir ve enterohepatik döngü ile uzayabilir.

Dağılım:

Amiodaron yüksek oranda (> % 95) plazma proteinlere bağlanır.

Biyotransformasyon:

Ana metaboliti desetilamiodarondur. Amiodaron esas olarak CYP3A4 ve CYP2C8 tarafından metabolize edilir. Amiodaron ve metaboliti desetilamiodaron, *in vitro* ortamda CYP1A1, CYP1A2, 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:

Böbreklerden atılım minimaldir, başlıca atılım yolu feçesle atılımdır.

Hem sağlıklı gönüllülerde hem de hastalarda yürütülen bir çalışmada, intravenöz amiodaron uygulamasını takiben raporlanan, çift kompartımanlı açık model kullanarak hesaplanan dağılım hacmi ve total kan klirensi her iki grupta benzerdi. İntravenöz enjeksiyon sonrası amiodaron eliminasyonu yaklaşık 4 saatlik dağılım fazı ile birlikte biekspansiyel olarak görünmüştür. Çok yüksek dağılım hacmi ile birlikte merkezi kompartıman için rölaf olarak düşük görünür dağılım hacmi, yaygın doku dağılımı olduğu fikrini vermektedir. 400 mg I.V. bolus enjeksiyonu yaklaşık 11 saat terminal $T_{1/2}$ meydana getirmiştir.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum hakkında yeterli veri bulunmamaktadır.

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

Sıçanlarda yürütülen 2 yıllık karsinojenite çalışmasında amiodaron klinik dozlarda her iki cinsiyette tiroid foliküler tümörlerinde (adenom ve/veya karsinom) artışa neden olmuştur. Mutajenite bulguları negatif olduğundan bu tip tümör indüksiyonunun genotoksik mekanizma yerine epigenetik mekanizma ile ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Farelerde karsinom gözlenmemiştir, fakat doza bağlı gelişen tiroid foliküler hiperplazi gözlenmiştir. Sıçan ve farelerde tiroid üzerinde gözlenen bu etkiler muhtemelen amiodaronun tiroid bezi hormonlarının sentezi ve/veya salınımı üzerindeki etkisine bağlıdır. Bu bulguların insanlar üzerindeki ilgisinin düşük olduğu düşünülmektedir.

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

CORDARONE salin ile geçimsizdir ve sadece % 5 dekstroz çözeltisi ile uygulanmalıdır. 500 mL % 5 dekstroz içerisinde 2 ampülden daha az CORDARONE içeren çözeltiler stabil değildir ve kullanılmamalıdır.

Amiodaron varlığında DEHP di(2-etilhekzil) ftalat gibi plastifiyanlar içeren uygulama ekipmanlarının ya da cihazlarının kullanımı, DEHP sızıntısına neden olabilir. Hastanın DEHP'ye maruz kalma oranını en aza indirmek için, nihai amiodaron seyreltiminin, DEHP içermeyen setler kullanılarak hazırlanması önerilir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Açıldığında: Açıldıktan sonra kullanılmayan bölümü hemen atınız.

Seyreltildiğinde: Hemen kullanınız ve kullanılmayan bölümü atınız.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Ampülleri 25°C altında ve ışıktan koruyarak dış kartonunda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

3 mL çözelti içeren renksiz, Tip I cam.

3 mL'lik 6 ampüllük ambalajlar kullanılmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

220/85

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.09.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: