

1.3.1	Amiodarone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 1. IME ZDRAVILA

Amiokordin 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 50 mg amjodaronijevega klorida, kar ustreza 47,33 mg amjodarona. Ena ampula (3 ml) vsebuje 150 mg amjodaronijevega klorida, kar ustreza 141,98 mg amjodarona.

Pomožna snov z znanim učinkom: benzilalkohol (E1519).

1 ml raztopine vsebuje 20,2 mg benzilalkohola. Ena ampula (3 ml) vsebuje 60,6 mg benzilalkohola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Raztopina je bistra, rahlo rumena, skoraj brez vidnih delcev.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Amiokordin raztopina uporabljamo takrat, ko je potreben hiter odziv na zdravljenje ali kadar peroralno zdravljenje ni mogoče, predvsem za zdravljenje hudih motenj srčnega ritma, kot so:

- nadprekatne motnje srčnega ritma s hitrim prekatnim utripom,
- tahikardije, združene s preeksitacijskim sindromom (Wolff-Parkinson-Whiteov sindrom),
- dokazane simptomatske motnje prekatnega ritma.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odrasli

Zdravilo Amiokordin se sme uporabiti le, če je na voljo vse potrebno za nadzorovanje delovanja srca, defibrilacijo in uporabo srčnega spodbujevalnika.

Zdravilo Amiokordin se lahko uporabi pred elektrokonverzijo.

#### Intravenska injekcija (glejte poglavje 4.4)

Priporočeni odmerek je 5 mg/kg telesne mase; injiciramo ga najmanj 3 minute. V isti brizgi ga ne smemo mešati z drugimi pripravki.

V specifičnem primeru kardiopulmonalne reanimacije proti šoku odporne fibrilacije prekatov je treba prvi odmerek 300 mg (ali 5 mg/kg) amjodarona, razredčenega v 20 ml raztopine glukoze koncentracije 50 mg/ml, aplicirati v bolusni intravenski injekciji. Če se fibrilacija prekatov nadaljuje, pride v poštev dodaten intravenski odmerek 150 mg (ali 2,5 mg/kg).

#### Intravenska infuzija

Začetno zdravljenje (nasičevalni odmerek): priporočeni odmerek je 5 mg/kg telesne mase. Dajemo ga z 250 ml 50 mg/ml glukoze 20 minut do 2 uri. Infundiranje se lahko v 24 urah ponovi dva- do trikrat. Njegovo hitrost je treba prilagoditi učinku. Terapevtski učinek se pojavi v prvih minutah, nato pa se

1.3.1	Amiodarone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

postopno zmanjšuje. Za vzdrževanje učinka je zato treba nastaviti infuzijo. Največji dnevni odmerek naj ne preseže 1200 mg.

Vzdrževalni odmerek: 10 mg/kg na dan do 20 mg/kg na dan (običajno 600 mg do 800 mg na dan, največ pa 1200 mg na dan) z 250 ml 50 mg/ml glukoze – nekaj dni; prvi dan infundiranja vzdrževalnega odmerka začne bolnik zdravilo jemati tudi peroralno.

### ***Posebne populacije***

#### *Bolniki z motenim delovanjem ledvic, jeter in srca*

V kliničnih študijah, ki so trajale od 2 do 7 dni, se je očistek amjodarona po intravenskem vnosu pri bolnikih z ventrikularno tahikardijo in ventrikularno fibrilacijo gibal med 220 in 440 ml / h / kg. Starost, spol, ledvična bolezen in bolezen jeter (ciroza) nimajo izrazitega učinka na razpoložljivost amjodarona ali N-dezetilamjodarona (DEA). Okvara ledvic ne vpliva na farmakokinetiko amjodarona. Po enkratnem odmerku intravenskega amjodarona pri bolnikih s cirozo, so ugotovili bistveno nižje vrednosti C<sub>max</sub> in povprečne koncentracije DEA, srednje vrednosti amjodarona pa so ostale nespremenjene. Pri osebah, starejših od 65 let, je očistek manjši (približno 100 ml / h / kg) kot pri mlajših osebah (približno 150 ml / h / kg); razpolovni čas (t<sub>1/2</sub>) je povečan od 20 do 47 dni. Pri bolnikih s hudo disfunkcijo levega prekata, se farmakokinetika amjodarona ne spremeni pomembno, podaljša se le končna razpoložljivost (t<sub>1/2</sub>) DEA.

Čeprav prilagoditve odmerka pri bolnikih z okvaro ledvic, jeter ali boleznimi srca med kroničnim zdravljenjem z zdravilom Amiokordin niso potrebne, je pri starejših bolnikih in bolnikih s hudo disfunkcijo levega prekata smiseln skrben klinični nadzor.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila Amiokordin raztopina pri otrocih še nista dokončno dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2. Zaradi vsebnosti benzilalkohola je intravenska uporaba amjodarona kontraindicirana pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti (glejte poglavje 4.3).

#### Prehod z intravenskega na peroralno zdravljenje

Čim je dosežen ustrezen odziv, je treba sočasno uvesti peroralno zdravljenje z običajnim začetnim odmerkom (tj. 200 mg trikrat na dan). Zdravilo Amiokordin v obliki raztopine za injiciranje ali infundiranje je nato treba opustiti postopoma.

#### Način uporabe

Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, preobčutljivost za jod, 3 ml raztopine (150 mg amjodaronijevega klorida) vsebuje 56 mg joda,
- sinusna bradikardija in sinoatrijski blok,
- bolezen sinusnega vozla (razen če ima bolnik srčni spodbujevalnik),
- atrioventrikularni ter bifascikularni in trifascikularni kračni blok, ko bolnik nima srčnega spodbujevalnika ali je v enoti za intenzivno nego in je amjodaron uporabljen ob zaščiti z elektrosistolčno stimulacijo,
- odpoved krvnega obtoka,
- huda arterijska hipotenzija,
- sočasno zdravljenje z zdravili, ki lahko povzročijo polimorfno prekatno tahikardijo tipa "torsade de pointes" (glejte poglavje 4.5),
- nosečnost (razen v najnujnejših primerih, ko pričakovani učinek opravičuje tveganje) (glejte poglavje 4.6),
- dojenje (glejte poglavje 4.6),

1.3.1	Amiodarone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- intravenska injekcija je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo hipotenzijo, hudo dihalno odpoved, miokardiopatijo ali srčno popuščanje (možno poslabšanje),
- zaradi vsebnosti benzilalkohola je intravenska uporaba amjodarona kontraindicirana pri novorojenčkih, dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti.

V primeru kardiopulmonalne reanimacije pri fibrilaciji prekatov, odporni proti šoku povzročenim z defibrilatorjem, zgoraj našete kontraindikacije ne veljajo.

#### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

##### **4.4.1 Previdnostni ukrepi**

Intravenska uporaba amjodarona je dovoljena samo v enoti za intenzivno nego ob stalnem nadzoru (EKG, krvni tlak).

Da bi preprečili reakcije na mestu injiciranja, je treba intravenski amjodaron aplicirati po centralnem venskem kanalu, kadar je le mogoče (glejte poglavje 4.8).

Posebej previdno ga je treba dajati bolnikom, ki imajo hipotenzijo, hudo dihalno odpoved, nekompenzirano ali hudo srčno popuščanje.

Zdravilo Amiokordin je potrebno previdno uporabljati, kadar so v preteklosti dokazane motnje pri delovanju ščitnice. Zdravilo se lahko uporablja glede na predhodne izmerjene vrednosti ščitničnih hormonov in glede na podatke o motnjah delovanja ščitnice v osebni anamnezi.

##### Pediatrična populacija:

Injekcije amjodarona vsebujejo benzilalkohol (20,2 mg/ml). Benzilalkohol lahko povzroči toksične in alergijske reakcije pri dojenčkih in otrocih do 3. leta starosti.

Anestezija (glejte poglavje 4.5):

Pred operacijo je treba anesteziologa obvestiti, da bolnik jemlje amjodaron.

##### **4.4.2 Opozorila (glejte tudi poglavje 4.3)**

- Intravensko injiciranje navadno odsvetujemo zaradi možnih motenj hemodinamike (huda hipotenzija, odpoved krvnega obtoka); če je možno, dajemo zdravilo v intravenski infuziji.
- Intravensko injekcijo dajemo le v nujnih primerih, ko nadomestno zdravljenje ni bilo učinkovito in samo v intenzivni enoti pod stalnim nadzorom (EKG, krvni tlak).
- Odmerek je približno 5 mg/kg telesne mase. Razen pri kardiopulmonalni reanimaciji proti šoku odporne fibrilacije prekatov je treba amjodaron injicirati najmanj 3 minute. Ponovne intravenske injekcije ne smemo dati najmanj 15 minut po prvem injiciranju, četudi smo vbrizgali samo vsebino ene ampule (možen ireverzibilni kolaps).
- Drugih pripravkov v isti brizgi ne smemo mešati. V isto linijo ne smete injicirati drugih zdravil. Če je treba zdravljenje nadaljevati, dajemo bolniku zdravilo v intravenski infuziji (glejte poglavje 4.2).

##### **Srčne bolezni**

Znani so tudi primeri pojava novih aritmij ali poslabšanja zdravljenih aritmij, včasih usodnih. Pomembno, vendar težavno je razlikovati med nezadostnim učinkom zdravila in med proaritmičnim učinkom zdravila, naj si bo to povezano s poslabšanjem srčne bolezni ali brez. Proaritmični pojavi so pri amjodaronu redkejši kot pojavi pri večini drugih antiaritmikov. Navadno so posledica dejavnikov, ki vplivajo na podaljšanje QT dobe kot so medsebojno učinkovanje nekaterih zdravil in/ali elektrolitske motnje (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Kljub podaljšanju QT dobe ima amjodaron šibko torsadogeno delovanje.

##### **Huda bradikardija in srčni blok (glejte poglavje 4.5)**

Pri uporabi režimov, ki vključujejo sofosbuvir, v kombinaciji z amjodaronom so opazili življenje

PI_Text022243_1	- Updated:	Page 3 of 13
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Amiodarone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

ogrožajoče primere hude bradikardije in srčnega bloka. Bradikardija se je praviloma pojavila v nekaj urah do nekaj dneh, vendar so opazili tudi primere z daljšim časom do pojava, večinoma do 2 tedna po uvedbi zdravljenja HCV.

Amjodaron se lahko pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo sofosbuvir, uporablja samo, če drugih nadomestnih antiaritmikov ne prenašajo ali če so ti pri njih kontraindicirani.

Kadar se presodi, da je sočasna uporaba amjodarona potrebna, se priporoča skrbno spremljanje delovanja srca hospitaliziranega bolnika v prvih 48 urah po sočasnem dajanju, nato pa je treba vsaj prva 2 tedna zdravljenja pri bolniku zunaj bolnišnice vsak dan spremljati srčni utrip oziroma naj to počne sam.

Zaradi dolge razpolovne dobe amjodarona je treba spremljati delovanje srca, kot je opisano zgoraj, tudi pri bolnikih, ki so prekinili zdravljenje z amjodaronom v zadnjih nekaj mesecih in bodo začeli zdravljenje z zdravilom sofosbuvir.

Vse bolnike, ki sočasno prejemajo amjodaron in sofosbuvir ali so ju pred kratkim prejeli, je treba opozoriti na simptome bradikardije in srčnega bloka ter jim svetovati, naj ob pojavu simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč.

### **Pljučne bolezni**

**Pojav dispneje ali neproduktivnega kašlja je lahko posledica toksičnega delovanja amjodarona na pljuča, npr. intersticijskega pnevmonitisa.**

Med uporabo intravenskega amjodarona so opisani zelo redki primeri intersticijskega pnevmonitisa. Če obstaja sum, da gre za to diagnozo, je treba narediti rentgenogram prsnih organov. Zdravljenje z amjodaronom je treba znova oceniti, kajti intersticijski pnevmonitis je po zgodnji prekinitvi amjodarona praviloma reverzibilen; v poštev pride terapija s kortikosteroidi.

Opisani so bili zelo redki primeri hudih zapletov pri dihanju, včasih usodni, ki so se običajno pojavili v obdobju tik po operaciji (akutni respiracijski distress sindrom pri odraslih); morda gre za interakcijo z visoko koncentracijo kisika.

### **Bolezni jeter (glejte poglavje 4.8)**

Teste delovanja jeter (vrednosti transaminaz) je priporočljivo natančno spremljati, čim se začne zdravljenje z amjodaronom in redno med zdravljenjem. Med uporabo peroralne in intravenske oblike, ter v prvih 24 urah intravenske uporabe amjodarona se lahko pojavijo akutne bolezni jeter (vključno s hudo insuficienco jeternih celic ali odpovedjo jeter, ki je včasih usodna) in kronične bolezni jeter. Odmerek amjodarona je treba zmanjšati ali zdravljenje prekiniti, če pride do trikratnega zvečanja normalnih vrednosti transaminaz.

Klinični znaki in laboratorijske spremembe kroničnih bolezni jeter zaradi peroralnega jemanja amjodarona so lahko minimalni (zvečanje jeter, do petkratno zvečanje normalnih vrednosti transaminaz) in so po prekinitvi zdravljenja reverzibilni. Vendar pa je opisanih tudi nekaj smrtnih primerov.

### **Očesne bolezni (glejte poglavje 4.8)**

Če postane bolnikov vid zamegljen ali če se poslabša, je treba nemudoma opraviti popoln oftalmološki pregled, tudi pregled očesnega ozadja. Pojav optične nevropatije in/ali optičnega nevritisa zahteva prekinitev uporabe amjodarona, ker obstaja možnost napredovanja v slepoto.

### **Hude bulozne reakcije**

Smrtno nevarne ali celo smrtne kožne reakcije: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) (glejte poglavje 4.8). Če se pojavijo simptomi ali znaki SJS ali TEN (npr. napredujoč kožni izpuščaj, pogosto z mehurji ali spremembami na sluznici), je treba zdravljenje s amjodaronom nemudoma končati.

### **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5)**

Amjodarona ni priporočljivo uporabljati hkrati z naslednjimi zdravili: antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalov, ki povzročajo bradikardijo (verapamil, diltiazem), stimilirajočimi odvajali, ki lahko povzročijo hipokaliemijo.

1.3.1	Amiodarone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

### Benzilalkohol

Ampule amjodarona za injiciranje vsebujejo benzilalkohol. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Benzilalkohol je povezan s tveganjem za pojav hudih neželenih učinkov, vključno s težavami z dihanjem ("sindrom lovljenja sape") pri majhnih otrocih (glejte poglavje 4.3).

Zaradi možnega kopičenja in toksičnosti (metabolična acidoza) se morajo velike količine uporabljati previdno in samo če je nujno potrebno, posebno pri posameznikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### **Farmakodinamične interakcije**

#### **• Zdravila, ki povzročijo "Torsade de pointes" ali podaljšajo QT dobo**

#### **- Zdravila, ki povzročijo "Torsade de pointes"**

#### **Kombinirano zdravljenje z zdravili, ki lahko povzročijo "torsade de pointes", je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3):**

- antiaritmiki, kot so npr.: antiaritmiki iz skupine IA, sotalol, bepridil
- vinkamin, nekateri nevroleptiki, cisaprid, eritromicin i.v., pentamidin pri parenteralni uporabi zaradi večjega tveganja nastanka potencialno smrtnih "torsade de pointes"

#### **- Zdravila, ki podaljšajo QT dobo**

Pri sočasnem jemanju amjodarona in zdravil, za katera je znano, da podaljšajo QT dobo, je potrebno skrbno pretehtati tveganje in koristi za vsakega posameznega bolnika, ker se lahko poveča tveganje pojava *torsade de pointes*, zato je potrebno pri bolnikih nadzirati QT dobo (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki dobivajo amjodaron, se je treba izogibati uporabi fluorokinolonov.

#### **• Zdravila, ki upočasnijo srčni utrip ali povzročijo avtomatizem ali motnje v prevodnosti**

#### **Kombinirano zdravljenje z naslednjimi zdravili ni priporočljivo:**

- antagonisti adrenergičnih receptorjev beta in zaviralci kalcijevih kanalov, ki povzročajo bradikardijo (verapamil, diltiazem), ker lahko nastanejo motnje avtomatizma (huda bradikardija) in prevajanja

#### **• Zdravila, ki lahko povzročijo hipokaliemijo**

#### **Kombinirano zdravljenje z naslednjimi zdravili ni priporočljivo:**

- stimulantna odvajala, ki lahko povzročijo hipokaliemijo in s tem zvečajo nevarnost pojava "torsade de pointes"; uporabiti je treba druge vrste odvajal.

#### **Med hkratnim zdravljenjem z zdravilom Amiokordin je potrebna posebna pozornost pri uporabi:**

- diuretikov, ki povzročijo hipokaliemijo, bodisi sami bodisi v kombinaciji;
- sistemskih kortikosteroidov (gluko-, mineralokortikosteroidi), tetrakozaktida;
- amfotericina B (i.v.).

Preprečiti je treba morebiten pojav hipokaliemije (ali normalizirati vrednost kalija); spremljati je treba dobo QT. Če se pojavi "torsade de pointes", uporaba antiaritmikov ni dovoljena (začeti je treba ventrikularno stimulacijo; i.v. se lahko uporabi magnezij).

1.3.1	Amiodarone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

• **Splošna anestezija** (glejte poglavji 4.4 in 4.8):

Pri bolnikih, ki so dobili splošno anestezijo, je bilo nekaj primerov hudih zapletov: bradikardija (neodzivna na atropin), hipotenzija, prevodne motnje, zmanjšanje minutnega srčnega volumna. Pri zelo redkih bolnikih so se pojavili hudi zapleti pri dihanju (akutni respiracijski "distres sindrom" pri odraslih), včasih usoden. Zaplete so navadno opazili v obdobju takoj po operaciji; lahko so posledica morebitne interakcije z veliko koncentracijo kisika.

**Delovanje zdravila Amiokordin na druga zdravila**

Amjodaron in/ali njegov metabolit dezetilamjodaron inhibira CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 in P glikoprotein in lahko povečajo izpostavljenost njihovim substratom.

Zaradi dolgega razpolovnega časa amjodarona, so lahko interakcije vidne še nekaj mesecev po prenehanju jemanja amjodarona.

• **Substrati za glikoprotein P (PgP)**

Amjodaron je P-gp inhibitor. Pričakuje se, da sočasno jemanje P-gp substratov poveča izpostavljenost teh substratov.

- digitalis:

Pojavijo se lahko motnje avtomatizma (huda bradikardija) in atrioventrikularnega prevajanja (sinergijsko delovanje); zaradi zmanjšanja očistka digoksina se lahko zveča plazemska koncentracija digoksina.

Posneti je treba EKG in spremljati plazemsko koncentracijo digoksina, bolnike pa je treba opazovati zaradi pojava kliničnih znakov zastrupitve z digitalisom; včasih je treba odmerke digitalisa prilagoditi.

- dabigatran:

Pri sočasnem jemanju dabigatrana in amjodarona je zaradi nevarnosti krvavitev potrebna previdnost. Morda bo skladno z navodili za uporabo potrebno prilagoditi odmerek dabigatrana.

• **CYP 2C9 substrati**

Amjodaron zvišuje koncentracijo CYP 2C9 substratov kot je varfarin ali fenitoin, ker zavira citokrom P450 2C9.

- varfarin:

Kombinacija varfarina in amjodarona lahko poveča učinek peroralnih antikoagulantov, s tem pa tudi nevarnost krvavitev. Zaradi tega je treba pogosteje spremljati vrednosti protrombinskega časa in prilagoditi odmerke peroralnih antikoagulantov, tako med zdravljenjem z amjodaronom kot po njegovem prenehanju.

- fenitoin:

Kombinacija fenitoina in amjodarona lahko zato povzroči preveliko odmerjanje fenitoina s posledičnimi nevrološkimi znaki. V takem primeru je treba bolnika klinično spremljati, odmerke fenitoina pa zmanjšati takoj, ko se pojavijo znaki čezmernega odmerjanja; določiti je treba plazemsko koncentracijo fenitoina.

• **CYP 2D6 substrati**

- flekainid:

Amjodaron zvišuje koncentracijo flekainida v plazmi, ker zavira citokrom CYP 2D6. Zato je treba odmerek flekainida prilagoditi.

• **CYP P450 3A4 substrati:**

Če takšna zdravila uporabljate hkrati z amjodaronom, ki je zaviralec CYP 3A4, lahko to povzroči njihovo višjo koncentracijo v plazmi, to pa ima lahko za posledico povečanje njihovih toksičnih učinkov:

- ciklosporin: kombinacija z amjodaronom lahko zviša koncentracijo ciklosporina v plazmi. Odmerek je treba prilagoditi.

- fentanil: kombinacija z amjodaronom lahko poveča farmakološke učinke fentanila in poveča tveganje za njegove toksične učinke.

1.3.1	Amiodarone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- statini: tveganje za toksične učinke na mišice je povečano pri hkratni uporabi amjodarona s statini, ki se presnavljajo s CYP3A4, kot so simvastatin, atorvastatin in lovastatin. Pri hkratni uporabi amjodarona in statina, je priporočljiva uporaba statina, ki se ne presnavlja s CYP3A4.
- druga zdravila, ki se presnavljajo s CYP 3A4: lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin, kolhicin.

#### **Delovanje drugih zdravil na zdravilo Amiokordin**

CYP3A4 inhibitorji in CYP2C8 inhibitorji lahko inhibirajo presnovo amjodarona in tako povečajo izpostavljenost amjodaronu.

Med zdravljenjem z amjodaronom se je priporočljivo izogibati inhibitorjem CYP3A4 (npr. sok grenivke in druga zdravila).

#### **Druga medsebojna delovanja zdravil z zdravilom Amiokordin (glejte poglavje 4.4)**

Sočasna uporaba amjodarona z režimom, ki vsebuje sofosbuvir lahko povzroči resno simptomatsko bradikardijo.

Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljiv klinični nadzor (glejte poglavje 4.4).

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Uporaba amjodarona med nosečnostjo je zaradi delovanja na plodovo ščitnico kontraindicirana, razen če koristi odtehtajo tveganja.

##### Dojenje

Amjodaron se v velikih količinah izloča v materino mleko, zato je zdravljenje z amjodaronom med dojenjem kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Dokazov o vplivu amjodarona na zmanjšanje sposobnosti upravljanja vozil in strojev ni.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z amjodaronom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),
- redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),
- zelo redki ( $< 1/10.000$ ),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Pogosti	Zelo redki	Neznana pogostnost
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>			nevtropenija, agranulocitoza
<i>Bolezni imunskega sistema</i>		anafilaktični šok	angionevrotični (Quinckejev) edem
<i>Bolezni endokrinega sistema</i>		sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	hipertiroidizem.
<i>Presnovne in prehranske</i>			zmanjšan apetit

1.3.1	Amiodarone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>motnje</i>			
<i>Psihiatrične motnje</i>	zmanjšanje libida		delirij (vključno z zmedenostjo), halucinacije
<i>Bolezni živčevja</i>		benigno povečanje intrakranialnega tlaka (pseudo tumor cerebri), glavobol	parkinsonizem
<i>Srčne bolezni</i>	bradikardija, praviloma zmerna	izrazita bradikardija, sinusni zastoj (zdravljenje moramo prekiniti predvsem pri bolnikih z motnjami v prevajanju impulzov in/ali starejših bolnikih), poslabšanje obstoječe aritmije ali pa pojav nove, čemur včasih sledi zastoj srca (glejte poglavji 4.4 in 4.5)	torsade de pointes (glejte poglavji 4.4 in 4.5.1)
<i>Očesne bolezni</i>			optična nevropatija / nevritis, ki lahko napreduje v slepoto
<i>Žilne bolezni</i>	znižanje krvnega tlaka, ki je navadno zmerno in prehodno; po uporabi prevelikega odmerka ali prehitrega injiciranja se lahko pojavi huda hipotenzija ali kolaps	vročinski oblivi	
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>		intersticijski pnevmonitis ali fibroza, včasih smrtna (glejte poglavje 4.4), hudi zapleti pri dihanju (akutni respiratorni distresni sindrom pri odraslih), včasih usodni (glejte poglavji 4.4 in 4.5), bronhospazem in/ali apneja pri ljudeh s hudimi boleznimi dihal ter še posebej pri astmatikih	
<i>Bolezni prebavil</i>		navzea	pankreatitis (akutni)
<i>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</i>		na začetku zdravljenja se lahko zvečajo serumske vrednosti transaminaz; zvečanje je navadno zmerno (enainpol- do trikratno glede na normalne vrednosti); normalizirajo se, ko zmanjšamo odmerke ali celo samodejno), akutne motnje pri delovanju jeter	



1.3.1	Amiodarone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		z velikimi serumskimi vrednostmi transaminaz in/ali zlatenico (tudi s smrtnim izidom), vključno z včasih usodno jetrno odpovedjo (glejte poglavje 4.4)	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>	ekcem	znojenje	urtikarija, življenje ogrožujoče hude kožne reakcije, na primer toksična epidermalna nekroliza (TEN)/Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), bulozni dermatitis in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			bolečina v križu
<i>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</i>	reakcije na mestu injiciranja, npr.: bolečina, eritem, edem, nekroza, ekstravazacija, infiltracija, vnetje, induracija, tromboflebitis, flebitis, celulitis, okužba, spremembe pigmentacije		granulom, vključno z granulomom kostnega mozga

Če se pojavijo hudi neželeni učinki, je treba zdravljenje prekiniti.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Podatkov o prekomernem odmerjanju amiodarona pri njegovi intravenski uporabi ni.

Podatkov o akutnem prekomernem odmerjanju pri peroralni uporabi amiodarona ni veliko. Znanih je

PI_Text022243_1	- Updated:	Page 9 of 13
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Amiodarone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

nekaj redkih primerov sinusne bradikardije, srčnega bloka, prekatne tahikardije, "torsade de pointes", odpovedi krvnega obtoka in jetrne okvare.

Zdravljenje je simptomatsko. Amjodaron in njegovi presnovki se med dializo ne odstranijo iz organizma.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezn srca, antiaritmiki skupine III, oznaka ATC: C01BD01.

#### Mehanizem delovanja

Amjodaron spada po Vaughan-Williamsovi razvrstitvi v III. skupino antiaritmikov, ima pa tudi lastnosti zdravil iz I, II in IV skupine. Amjodaron močno blokira kalijeve kanale, le nekoliko blokira hitre natrijeve kanale in kalcijeve kanale ter srednje močno blokira adrenergične receptorje alfa in beta.

#### Farmakodinamični učinki

##### Antiaritmični učinki amjodarona so:

- podaljšanje trajanja faze 3 akcijskega potenciala,
- zmanjšanje avtomatičnosti v sinusnem vozlu,
- nekompetitivno zaviranje učinka spodbujanja adrenergičnih receptorjev alfa in beta,
- upočasnitev sinoatrijskega, atrijskega in nodalnega prevajanja impulzov, ki je izrazitejša pri veliki srčni frekvenci,
- sprememb pri intraventrikularnem prevajanju ni,
- podaljšanje refraktarne dobe in zmanjšanje miokardne vzdražljivosti preddvorov, atrioventrikularnega vozla in prekatov,
- upočasnitev prevajanja impulzov ter podaljšanje refraktarne dobe akcesorne atrio-ventrikularne poti.

##### Hemodinamični in antiishemični učinki amjodarona so:

- zmerno zmanjšanje perifernega upora in zmanjšanje frekvence srčnega utripa (zaradi česar se zmanjša poraba kisika v srčni mišici),
- nekompetitivno zaviranje učinka spodbujanja adrenergičnih receptorjev alfa in beta,
- povečanje pretoka v koronarnih arterijah zaradi neposrednega učinka na gladke mišice miokardnih arterij,
- vzdrževanje utripnega volumna (zaradi zmanjšanja aortnega tlaka in perifernega žilnega upora).

##### Druge:

- zmanjšana krčljivost srca, predvsem po intravenskem injiciranju.

##### Uporaba amjodarona v primeru kardiopulmonalne reanimacije:

Varnost in učinkovitost intravenskega amjodarona pri bolnikih z zunajbolnišničnim zastojem srca zaradi fibrilacije prekatov, odporne proti šoku (defibrilaciji), so ocenili v dveh, dvojno slepih študijah: v študiji ARREST (primerjava amjodarona in placeba) in študiji ALIVE (primerjava amjodarona in lidokaina). Primarna končna točka obeh študij je bilo preživetje do sprejema v bolnišnico.

Študija ARREST je zajela 504 bolnike z zunajbolnišničnim zastojem srca zaradi fibrilacije prekatov ali prekatne tahikardije brez pulza, odpornim proti trem ali več defibrilacijskim šokom in adrenalinu. Bolnike so randomizirali na tiste, ki so dobivali 300 mg amjodarona, razredčenega v 20 ml glukoze koncentracije 50 mg/ml in hitro injiciranega v periferno veno (246 bolnikov) ali tiste, ki so dobivali

1.3.1	Amiodarone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

placebo (258 bolnikov). Pri 197 bolnikih (39 %), ki so preživeli do sprejema v bolnišnico, je amiodaron značilno povečal možnost za uspešno reanimacijo in sprejem v bolnišnico: takšnih je bilo 44 % bolnikov v skupini z amiodaronom in 34 % bolnikov v skupini s placebo [p = 0,03]. Po korekciji za druge neodvisne napovednike izida je bilo korigirano razmerje obovetov za preživetje do sprejema v bolnišnico med skupino z amiodaronom in skupino s placebo 1,6 (95 % interval zaupanja od 1,1 do 2,4; p = 0,02). V skupini z amiodaronom je bilo več bolnikov s hipotenzijo (59 % v primerjavi s 25 %, p = 0,04) ali bradikardijo (41 % v primerjavi s 25 %, p = 0,004) kot v skupini s placebo.

Študija ALIVE je zajela 347 bolnikov s fibrilacijo prekatov, odporno proti trem šokom z defibrilatorjem, adrenalinu in nadaljnjemu šoku z defibrilatorjem, ali s ponovno fibrilacijo prekatov po uvodoma uspešni defibrilaciji. Bolnike so randomizirali na tiste, ki so dobivali amiodaron (5 mg na kilogram ocenjene telesne mase, razredčen v 30 ml 5 % glukoze) in lidokainu podoben placebo, ali tiste, ki so dobivali lidokain (1,5 mg na kilogram v koncentraciji 10 mg na mililiter) in amiodaronu podoben placebo, ki je vseboval isti vehikel (polisorbat 80). Pri 347 vključenih bolnikih je amiodaron značilno povečal možnost za uspešno reanimacijo in sprejem v bolnišnico: takšnih je bilo 22,8 % bolnikov v skupini z amiodaronom (41 bolnikov od 180) in 12 % bolnikov v skupini z lidokainom (20 bolnikov od 167) [p = 0,009]. Po korekciji za druge dejavnike, ki lahko vplivajo na verjetnost preživetja, je bilo korigirano razmerje obovetov za preživetje do sprejema v bolnišnico med prejemniki amiodarona in prejemniki lidokaina 2,49 (95 % interval zaupanja od 1,28 do 4,85, p = 0,007). Delež bolnikov, ki so potrebovali terapijo bradikardije z atropinom ali presorsko terapijo z dopaminom, in delež bolnikov, ki so odprto dobili lidokain, se med zdravljenima skupinama ni razlikoval. Delež bolnikov, pri katerih je defibrilacijskemu šoku po uporabi uvodnega raziskovalnega zdravila sledila asistolija, je bil v skupini bolnikov z lidokainom značilno večji (28,9 %) kot v skupini z amiodaronom (18,4 %), p = 0,04.

#### Pediatrična populacija

Kontroliranih študij pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

V objavljenih študijah so varnost amiodarona ocenili pri 1118 pediatričnih bolnikih z različnimi motnjami srčnega ritma. V pediatričnih kliničnih preskušanjih so uporabljali naslednje odmerke:

#### Peroralno

- Začetni odmerek: od 10 do 20 mg/kg/dan 7 do 10 dni (ali 500 mg/m<sup>2</sup>/dan izraženo na kvadratni meter)
- Vzdrževalni odmerek: uporabiti je treba najmanjši učinkoviti odmerek; glede na posameznikov odziv lahko sega od 5 do 10 mg/kg/dan (ali 250 mg/m<sup>2</sup>/dan izraženo na kvadratni meter)

#### Intravensko

- Začetni odmerek: 5 mg/kg telesne mase v teku 20 minut do 2 ur
- Vzdrževalni odmerek: od 10 do 15 mg/kg/dan od nekaj ur do več dni

Peroralno zdravljenje z začetnim odmerkom se lahko po potrebi začne sočasno z intravenskim zdravljenjem.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

#### Porazdelitev

Zaradi obsežnega kopičenja v različnih tkivih, zlasti v maščobnem tkivu in močno prekrvljenih organih, kot so jetra, pljuča in vranica, ima amiodaron velik, vendar spremenljiv volumen distribucije (40-84 l / kg). Amiodaron je močno vezan na beljakovine (> 95 %), predvsem na albumin in b-lipoprotein. Glavni presnovek amiodarona, N-dezetilamiodaron (DEA), se v večji kopiči meri v večini tkiv.

#### Biotransformacija

PI_Text022243_1	- Updated:	Page 11 of 13
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Amiodarone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Amjodaron se metabolizira pretežno s CYP3A4 in CYP2C8.

Amjodaron in njegov metabolit dezetilamjodaron in vitro inhibira CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 in 2C8. Amjodaron in dezetilamjodaron inhibirata tudi nekatere prenašalce kot so P-gp in organski kationski prenašalec (OCT2) (Ena študija je pokazala 1,1% zvišanje koncentracije kreatinina (OCT 2 substrat)).

Podatki in vivo kažejo na interakcijo amjodarona s CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 in P-gp substrati.

#### Izločanje

Amjodaron se izloča predvsem s presnovo v jetrih in prek žolča; izločanje amjodarona ali DEA z urinom je zanemarljivo. Amjodaron ima dolgo terminalno razpolovno dobo, od 20 do 47 dni.

Razpolovna doba DEA je večja kot je razpolovna doba amjodarona.

#### Pediatrična populacija

Kontroliranih študij pri pediatričnih bolnikih niso izvedli. Maloštevilni razpoložljivi objavljeni podatki pri pediatričnih bolnikih ne kažejo razlik v primerjavi z odraslimi.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Akutna toksičnost amjodarona je majhna. Po večkratni uporabi so toksikološke značilnosti povezane predvsem s čezmernim delovanjem ščitnice (njegova značilnost so hiperplastične in neoplastične spremembe) pri podganah, fosfolipidozo (njena značilnost je infiltracija z mehurčastimi makrofagi, predvsem v mezenteričnih bezgavkah in pljučih) pri podganah in psih ter fototoksičnostjo in fotoalergijo pri budrah. Pri psih so občasno opazili porast transaminaz in alkalne fosfataze ter tudi centrilobularno kongestijo v jetrih. Prav tako so pri tej vrsti zabeležili prebavne motnje.

Amjodaron ni teratogen, vendar v toksičnem odmerku zmanjša plodnost samic in vpliva na razvoj mladičev. Amjodaron in dezetilamjodaron se izločata v materinem mleku.

V dveletni študiji kancerogenosti pri podganah je amjodaron pri klinično pomembni izpostavljenosti samcev in samic pogosteje povzročil folikularne tumorje ščitnice (adenome in/ali karcinome). Ker so bile ugotovitve glede mutagenosti negativne, predvidevajo, da nastanek teh tumorjev povzroča epigenetski mehanizem in ne genotoksični. Pri miših karcinomov niso opazili, poročali pa so o folikularni hiperplaziji ščitnice, odvisni od odmerka. Ti učinki na ščitnico pri miših in podganah so najverjetneje posledica učinkov amjodarona na sintezo in/ali sproščanje ščitničnih hormonov. Pomen teh ugotovitev za človeka je majhen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

benzilalkohol (E1519)

polisorbat 80 (E433)

voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

1.3.1	Amiodarone
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 5 ampulami s 3 ml raztopine. Ampula je iz brezbarvnega stekla tipa I po Ph. Eur.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Navodilo za pripravo zdravila in rokovanje z njim:

Amiokordin 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje se sme mešati samo z raztopino 50 mg/ml glukoze.

Intravensko injekcijo je treba injicirati najmanj 3 minute.

Nasičevalni odmerek intravenske infuzije je treba dajati v 250 ml 50 mg/ml glukoze 20 minut do 2 uri.

Vzdrževalni odmerek intravenske infuzije je treba dajati v 250 ml 50 mg/ml glukoze.

Intravenske infuzije je treba dajati z volumsko črpalko prek centralnega venskega katetra.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/00168/002

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19. 3. 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 1. 2012

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 8. 2022