

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml zdravila Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje vsebuje 20 mg amjodaronijevega klorida, kar ustreza 18,9 mg amjodarona.

Ena viala s 50 ml raztopine vsebuje 1000 mg amjodaronijevega klorida, kar ustreza 946,54 mg amjodarona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za infundiranje

Bistra, rahlo zeleno-rumena raztopina, ki je praktično brez delcev.

pH 2.8 – 3.6

Osmolalnost 270-310 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Amjodaronijev klorid je indiciran za zdravljenje hude srčne aritmije pri odraslih, kadar druge oblike zdravljenja niso učinkovite ali so kontraindicirane:

- atrijska aritmija, vključno z atrijsko fibrilacijo ali preddvornim migetanjem (flutter),
- aritmije atrioventrikularnega vozla in atrioventrikularna krožeča tahikardija, npr. pojav v obliki Wolff-Parkinson-Whiteovega sindroma,
- življenjsko nevarne ventrikularne aritmije, vključno s perzistentno ali neperzistentno ventrikularno tahikardijo ali epizodami ventrikularne fibrilacije.

Zdravilo Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje se lahko uporabi v primeru, ko je potreben hiter odziv ali kjer peroralno dajanje ni mogoče.

Amjodaronijev klorid je dovoljeno uporabiti pred DC-kardiokonverzijo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje je treba začeti takoj in ga spremljati samo pod nadzorom v bolnišnici oz. specialista in če so na voljo naprave za spremljanje srca, defibrilacijo in spodbujanje srca. Zdravilo Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje morajo dajati zdravstveni delavci, ki imajo izkušnje z zdravljenjem resnih motenj srčnega ritma in so povsem seznanjeni s tveganji in koristmi intravenske uporabe amjodarona.

Pred začetkom zdravljenja je pri vseh bolnikih, kadar je to potrebno, treba opraviti test delovanja ščitnice.

Med zdravljenjem je potrebna zaščita kože pred sončno svetlobo, kajti bolnikom, ki prejemajo amjodaron, se lahko pojavi občutljivost na sončno svetlobo, ki lahko traja še več mesecev po prenehanju zdravljenja.

Odmerjanje

Odrasli

Začetni odmerki

Običajni priporočeni odmerek je 5 mg/kg telesne mase, ki se daje z intravensko infuzijo in traja od 20 minut do 2 uri (glejte Tabelo 1) in se ponovi od 2 do 3-krat na vsake 24 ur do odmerka 1200 mg (približno 15 mg/kg telesne mase) na 24 ur, hitrost infundiranja pa se prilagodi glede na klinični odziv (glejte poglavje 4.4).

Tabela 1. Priporočeni začetni odmerki amjodaronijevega klorida pri 5 mg/kg telesne mase in ujemajoči hitrosti infundiranja.

Bolnikova teža (kg)	Odmerek amjodaronijev klorid (mg)	Volumen (ml) 20 mg/ml raztopine za infundiranje	Hitrost infundiranja v 20 minutah (ml/minuto)	Hitrost infundiranja v 2 urah (ml/uro)
50	250	12.50	0.625	6.25
55	275	13.75	0.688	6.875
60	300	15.00	0.750	7.5
65	325	16.25	0.813	8.125
70	350	17.50	0.875	8.75
75	375	18.75	0.938	9.375
80	400	20	1	10
85	425	21.25	1.063	10.625
90	450	22.5	1.125	11.25
95	475	23.75	1.188	11.875
100	500	25	1.25	12.5

Učinek se pojavi v nekaj minutah in se postopoma zmanjšuje. Zato mu mora slediti vzdrževalno infundiranje.

Vzdrževalni odmerek:

Priporočeni odmerek je 10 – 20 mg/kg telesne mase vsakih 24 ur (v povprečju 600 do 800 mg/ 24 ur do največ 1200 mg/24 ur) za nekaj dni (glejte Tabelo 2).

Tabela 2. Priporočeni vzdrževalni odmerki amjodaronijevega klorida.

Odmerek amjodaronijev klorid (mg)	Volumen (ml) 20 mg/ml raztopine za infundiranje	Hitrost infundiranja v 24 urah (ml/uro)
600	30	1.25 [= 0.02ml/ min]
800	40	1.67 [= 0.03ml/ min]
1200	60	2.50 [= 0.04ml/ min]

Preklop z intravenske na peroralno uporabo

Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje se navadno daje le na začetku terapije in ne dlje kot 1 teden. Takoj ko je dosežen primeren odziv, je treba sočasno začeti s peroralno terapijo z običajnim začetnim odmerkom (tj. 200 mg trikrat na dan). Amjodaronijev klorid je nato treba postopoma opustiti.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost amjodarona pri novorojenčkih, otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2.

Starejši

Tako kot pri vseh bolnikih je pomembno, da se uporabi najmanjši učinkoviti odmerek. Medtem ko ni dokazov, da bi bile zahteve glede odmerjanja za to skupino bolnikov drugačne, so ti bolniki lahko bolj dovzetni za bradikardijo in okvare pri prevajanju, če se uporabi prevelik odmerek. Posebno pozornost je treba nameniti spremljanju delovanja ščitnice (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 4.8).

Ledvična in jetrna okvara

Čeprav med kroničnim zdravljenjem s peroralnim amjodaronom ni bilo opredeljeno nobeno prilagajanje odmerka za bolnike z okvarjenim delovanjem ledvic ali jeter, je pri starejših bolnikih močno priporočljivo skrbno klinično spremljanje, npr. na oddelku za intenzivno nego.

Način uporabe

Samo za intravensko infuzijo.

Zdravilo Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje se sme dajati samo kot nerazredčena intravenska infuzija z uporabo nadzorovanega infuzijskega pripomočka (npr. injekcijske črpalke), ki omogoča točno in dosledno dovajanje določene količine s strogo kontrolirano hitrostjo infundiranja.

Zdravila Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje se pred uporabo ne sme redčiti; zdravilo je pripravljeno za uporabo. Če zaradi nenamerne napake pride do razredčenja zdravila Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje, to lahko povzroči, da bolnik prejme premajhen odmerek in da je terapevtski učinek manjši.

Zdravila Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje se ne sme dati v obliki neposredne (bolusne) intravenske injekcije.

Intravenske koncentracije amjodarona, ki presegajo 2 mg/ml, na primer zdravilo Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje, ki vsebuje 20 mg/ml, so lahko vzrok draženja perifernih ven/flebitisa. Zdravilo Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje je treba dajati po centralni liniji, še zlasti če je potrebno ponavljajoče se ali stalno infundiranje (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje se ne sme mešati z drugimi zdravili (glejte poglavje 6.2) in ni združljivo z 0,9 % raztopinami natrijevega klorida za infundiranje.

Kadar je treba po centralni liniji nujno sočasno aplicirati še druga zdravila, je treba zelo paziti na kompatibilnost uporabljenih zdravil in vrsto uporabljenega pripomočka za žilni dostop.

Med vzdrževalno infuzijo mora biti zdravilo zaščiteno pred svetlobo.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- huda respiratorna insuficienca, cirkulacijski kolaps ali huda arterijska hipotenzija;
- znaki nepravilnega delovanja ščitnice ali nepravilno delovanje ščitnice v anamnezi (glejte poglavje 4.2 in 4.4);
- sinusna bradikardija, sinoatrijski srčni blok in bolezen sinusnega vozla pri bolnikih brez srčnega spodbujevalnika. Pri bolnikih s hudimi motnjami prevajanja (AV-blok visoke stopnje, bifascikularni ali trifascikularni blok) ali boleznijo sinusnega vozla, je treba amjodaron uporabljati le na specializiranih oddelkih skupaj s srčnim spodbujevalnikom;
- sočasno jemanje zdravil, ki podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5);
- preobčutljivost na jod (ena viala vsebuje približno 372 mg joda)
- nosečnost in dojenje. Uporaba je dovoljena v samo v življenjsko nevarnih okoliščinah, kot je

- opisano v poglavjih 4.1, 4.4 in 4.6.
- kardiopulmonalno oživljanje v primeru ventrikularne fibrilacije, ki se ne odziva na električno defibrilacijo, ker zdravilo Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje ni namenjeno direktnemu (bolusnemu) IV injiciranju.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Primarna disfunkcija presadka (primary graft dysfunction – PGD) po presaditvi srca

V retrospektivnih študijah je bila uporaba amjodarona pri prejemnikih presadka pred presaditvijo srca povezana z večjim tveganjem za PGD.

PGD je smrtno nevaren zaplet presaditve srca, ki se kaže kot disfunkcija levega prekata, desnega prekata ali obeh prekatov in se pojavi v prvih 24 urah po presaditveni operaciji in za katerega ni prepoznavnega drugega vzroka (glejte poglavje 4.8). Huda PGD je lahko ireverzibilna.

Pri bolnikih, ki so na čakalnem seznamu za presaditev srca, je treba čim prej pred presaditvijo razmisliti o uporabi nekega drugega antiaritmičnega zdravila.

Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje vsebuje polisorbata 80 (glejte poglavje 2)

Polisorbati lahko povzročijo hipotenzijo in spremembe srčne frekvence (potencialna kardiotsičnost). Tveganje za hudo hipotenzijo je mogoče zmanjšati z upočasnitvijo infundiranja. Elektrofiziološke študije kažejo, da polisorbati pri psih delujejo kardiodepresivno, in vitro pa zavrejo hERG-tokove. Možnost za torsade de pointes pri človeku ni znana.

V redkih primerih lahko polisorbati povzročijo hude alergijske reakcije, vključno s simptomi, kot so dispneja, otekanje in omotica (glejte poglavje 4.8).

Poročali so o primerih hepatotoksičnosti (nenadno zvišanje vrednosti jetrnih encimov) v povezavi z izpostavljenostjo polisorbatom po intravenski uporabi amjodarona. Zato kumulativni dnevni odmerki polisorbata 80 pri odraslih in otrocih ne smejo preseči 35 mg/kg (to ustreza 17,5 amjodaronijevega klorida/kg ali 0,875 ml raztopine za infundiranje/kg). Vendar pa je treba upoštevati, da je tudi amjodaron sam lahko hepatotoksičen.

Uporaba:

Amjodaronijev klorid je dovoljeno uporabljati samo na oddelku za intenzivno nego ob stalnem spremljanju (EKG in krvni tlak), kjer so na voljo naprave za spodbujanje in defibrilacijo srca.

Cirkulacijski kolaps je lahko posledica prehitrega dajanja ali prevelikega odmerka.

Intravenske koncentracije amjodarona, ki presegajo 2 mg/ml, na primer zdravilo Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje, ki vsebuje 20 mg/ml, so povezane z draženjem perifernih ven/flebitisom.

Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopino za infundiranje je potrebno dajati preko osrednjega venskega katetra.

Nadzor

Pred začetkom zdravljenja je potreben nadzor delovanja srca (EKG) in izvesti je treba preiskave koncentracije kalija v serumu, preiskave delovanja jeter, ščitnice in pljuč ter rentgenogram prsnih organov. Med zdravljenjem je treba v rednih presledkih preverjati jetrne encime.

Med infundiranjem in po njem je potreben skrben nadzor glede znakov ektravazacije (v skladu z lokalnimi smernicami) v predelu pripomočka za centralni venski dostop in v njegovi okolici.

Dolgotrajna fototoksičnost

Zaradi možne fototoksične reakcije se bolniki med zdravljenjem z amjodaronom in po prenehanju zdravljenja ne smejo izpostavljati sončni svetlobi; enako velja za ultravijolično svetlobo in solarije/ultravijolične svetilke. Če se temu ni mogoče izogniti, je treba nepokrite predele kože, zlasti obraz, zaščititi z lokalnimi pripravki za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem. Tudi po prenehanju uporabe zdravila Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje je še več mesecev potrebna zaščita pred soncem, ker se amjodaron v telesu obsežno porazdeli in ima dolg razpolovni čas.

Srčne bolezni:

Previdnost je potrebna pri bolnikih s hipotenzijo in dekompenzirano kardiomiopatijo ter hudim srčnim popuščanjem (glejte tudi poglavje 4.3).

Amjodaron ima majhen proaritmichen učinek. Poročali so o pojavu novih aritmij ali poslabšanju zdravljenih aritmij, ki so imele včasih smrtni izid. Težko, a pomembno je razlikovati med pomanjkanjem učinkovitosti zdravila in proaritmichnim učinkom, ne glede na to, ali je to povezano s poslabšanjem stanja srca ali ne. Proaritmichni učinki se običajno pojavijo v okviru dejavnikov podaljšanja intervala QT, kot je medsebojno delovanje zdravil in/ali elektrolitske motnje (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Čeprav amjodaron podaljša interval QT, kaže nizko ventrikularno tahikardijo (torsadogeno aktivnost).

Prevelik odmerek lahko povzroči hudo bradikardijo in motnje prevajanja, ki so videti kot idioventrikularni ritem, predvsem pri starejših bolnikih ali pri zdravljenju s kardiotioničnimi glikozidi. V teh primerih je treba zdravljenje z amjodaronijevim kloridom prekiniti. Če je potrebno, je dovoljena uporaba spodbujevalcev beta adrenergičnih receptorjev ali glukagona. Če je bradikardija huda in simptomatska, je zaradi dolge razpolovne dobe amjodarona, treba razmisliti o vstavitvi srčnega spodbujevalnika.

Farmakološko delovanje amjodarona povzroča spremembe EKG: Podaljšanje intervala QT (povezano s podaljšano repolarizacijo) z možnim pojavom U-valov in deformiranih T-valov; te spremembe ne kažejo na toksičnost. Pretirano podaljšanje intervala QT lahko vodi do povečanega tveganja za torsade de pointes aritmije, zato je potrebno paciente z že obstoječim podaljšanim QT pozorno spremljati.

Huda bradikardija in srčni blok

Med uporabo shem s sofosbuvirjem v kombinaciji z amjodaronom so opažali smrtno nevarne primere bradikardije in srčnega bloka.

Bradikardija se je na splošno pojavila v nekaj urah do nekaj dneh, toda opažali so tudi poznejše primere, večinoma do 2 tedna po začetku zdravljenja okužbe z virusom hepatitisa C (HCV).

Med zdravljenjem s shemami, ki vključujejo sofosbuvir, se sme amjodaron uporabljati le, če bolnik drugih antiaritmikov ne prenese ali so kontraindicirani.

Če je sočasna uporaba amjodarona potrebna, je priporočljivo v prvih 48 urah sočasne uporabe nadzorovati delovanja srca v bolnišničnem okolju, nato pa je treba srčni utrip kontrolirati vsak dan ambulantno ali z bolnikovo samokontrolo vsaj prva 2 tedna zdravljenja.

Zaradi dolgega razpolovnega časa amjodarona je treba delovanje srca ustrezno nadzirati, kot je navedeno zgoraj, tudi pri bolnikih, ki so amjodaron nehali prejemati v zadnjih nekaj mesecih in imajo predvideno uvedbo sheme, ki vključuje sofosbuvir.

Vse bolnike, ki prejemajo amjodaron v kombinaciji s shemo, ki vključuje sofosbuvir, je treba opozoriti na simptome bradikardije in srčnega bloka. Naročiti jim je treba, naj nujno poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo ti simptomi.

Splošna anestezija:

Če bolnik prejema amjodaron, mora biti anesteziolog o tem obveščen pred operativnim posegom. Pri bolnikih s splošno anestezijo ali bolnikih, ki prejemajo visoke odmerke kisika, svetujemo previdnost. Pri bolnikih, ki so jemali amjodaron in imeli splošno anestezijo, so poročali o potencialno hudih zapletih: na atropin rezistentna bradikardija, hipotenzija, motnje prevajanja, zmanjšan minutni volumen srca (glejte poglavje 4.5).

Bolezni endokrinega sistema (glejte poglavje 4.8):

Zaradi tveganja za pojav motenj delovanja ščitnice (hiper- ali hipotiroidizem) med zdravljenjem z zdravilom Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje, je treba pred začetkom zdravljenja opraviti preiskave delovanja ščitnice.

Med zdravljenjem in do enega leta po koncu zdravljenja je treba te preiskave izvajati v rednih presledkih in bolnike je treba spremljati glede kliničnih znakov hipertiroidizma ali hipotiroidizma.

Amjodaron lahko povzroči hipertiroidizem, predvsem pri bolnikih z motnjami delovanja ščitnice v anamnezi ali bolnikih, ki jemljejo oziroma so predhodno jemali peroralni amjodaron. Zdravnik mora biti pozoren na naslednje, navadno blage simptome: izguba teže, tahikardija, tremor, anksioznost, povečano znojenje in slabo prenašanje višjih temperatur, ponoven pojav aritmije ali angine pektoris, odpoved srca.

Kadar obstaja sum na motnje delovanja ščitnice, je treba izmeriti raven ultrasenzitivnega tiroideo stimulirajočega hormona (usTSH) v serumu. Pred začetkom zdravljenja je pri vseh bolnikih, kadar je to potrebno, treba opraviti test delovanja ščitnice.

Klinično diagnozo hipertiroidizma potrdimo z dokazano znižano koncentracijo usTSH in zvišanima koncentracijama T3 in T4. Če se razvije hipertiroidizem, je treba zdravilo Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje prenehati uporabljati. Izboljšanje se pojavi v nekaj mesecih po prenehanju zdravljenja in ga spremlja normalizacija preiskav delovanja ščitnice. V hudih primerih (ti so bili v nekaterih primerih smrtni) je treba uvesti individualno nujno zdravljenje s tirostatičnimi zdravili, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta in/ali kortikosteroidi.

Hipotiroidizem lahko nakazujejo naslednji simptomi: povečanje telesne mase, občutljivost na mraz, utrujenost ali izrazita bradikardija, ki presega pričakovani učinek zdravila Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje. Klinično diagnozo hipotiroidizma potrdi bistveno zvišanje koncentracije usTSH in znižanje koncentracije T4. Evtiroidizem se po navadi vzpostavi v 1 do 3 mesecih po prenehanju zdravljenja. Če je ugotovljen hipotiroidizem, je treba odmerek amjodarona zmanjšati, če je mogoče, in/ali uvesti nadomestno zdravljenje z levotiroksinom. V posameznih primerih je lahko potrebno prenehanje zdravljenja z zdravilom Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje.

Amjodaron vsebuje jod in lahko zato vpliva na privzem radioaktivnega joda. Izvidi preiskav o delovanju ščitnice (prosti T₃, prosti T₄, usTSH) kljub temu še vedno pokažejo dejansko sliko. Amjodaron zavira periferno pretvorbo tiroksina (T₄) v trijodtironin (T₃) in lahko povzroči biokemične spremembe (zvečanje serumske vrednosti T₄, vrednosti T₃ pa so nekoliko manjše ali celo normalne) pri klinično evtirotičnih bolnikih. V takih primerih ni razloga za prekinitve zdravljenja, če ni kliničnih ali nadaljnjih dokazov (usTSH) za bolezen ščitnice.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora (glejte poglavje 4.8):

Pri uporabi Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopine za injiciranje lahko obstaja tveganje za razvoj hudih vnetnih boleznih pljuč (preobčutljivostni pnevmonitis, intersticijska pljučnica). Napad dispneje ali neproduktivnega kašlja sta lahko znaka teh pljučnih sprememb. Poleg tega se lahko pojavijo izguba teže, zvišana telesna temperatura in občutek šibkosti.

Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti rentgensko slikanje prsnega koša in preiskave pljučne funkcije. Med nadaljnjim zdravljenjem je potrebno te preiskave ponavljati na 3-6 mesecev.

Te preiskave je treba opraviti tudi, če se pojavijo težave z dihanjem (simptom možne toksičnosti za pljuča). Pri bolnikih s hudimi boleznimi pljuč je lahko potrebno pogostejše preverjanje pljučne funkcije, kajti ti bolniki imajo v primeru pojava toksičnih učinkov na pljuča slabšo prognozo.

Med intravensko uporabo amjodarona so poročali o zelo redkih primerih intersticijskega pnevmonitisa. Če obstaja sum na to diagnozo, je treba opraviti rentgensko slikanje prsnega koša. Zdravljenje z amjodaronom je treba ponovno ovrednotiti, saj je intersticijska pljučnica na splošno reverzibilna po zgodnji prekinitvi zdravljenja z amjodaronom in je treba razmisliti o zdravljenju s kortikosteroidi (glejte poglavje 4.8). Klinični simptomi pogosto minejo v nekaj tednih s počasnejšim radiološkim izboljšanjem in izboljšanjem pljučne funkcije. Pri nekaterih bolnikih se lahko stanje poslabša ne glede na to, da so prekinili jemanje amjodaronijevega klorida. Poročali so o smrtnih primerih zaradi škodljivega delovanja na pljuča.

Zelo redki primeri hudih respiratornih zapletov, včasih s smrtnim izidom, so bili opaženi običajno v obdobju takoj po operaciji (akutni sindrom dihalne stiske pri odraslih); možna je interakcija z visokimi koncentracijami kisika (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (glejte poglavje 4.8):

Z intravenskim infundiranjem amjodarona v višjih koncentracijah in s hitrostmi infundiranja, veliko večjimi od priporočenih, so bili povezani redki primeri nekroze jetrnih celic, ki je povzročila smrt (glejte poglavje 4.8). Zato je treba bolnike, ki prejemajo intravenski amjodaron, skrbno nadzirati glede znakov progresivne okvare jeter. V takšnih primerih je treba hitrost dajanja zdravila zmanjšati ali zdravljenje z amjodaronijevim kloridom ukiniti. Natančno kontroliranje testov delovanja jeter (transaminaz) je potrebno, čim se začne zdravljenje z amjodaronom in v rednih presledkih med zdravljenjem. Na začetku zdravljenja se lahko pojavi blago do zmerno zvišanje transaminaz (1,5- do 3 kratna normalna vrednost). To povečanje je pogosto prehodno in po znižanju odmerka izgine samo od sebe.

Tako med peroralno kot med intravensko uporabo amjodarona ter v prvih 24 urah po intravenski uporabi se lahko pojavijo akutna okvara jeter (vključno s hudo insuficienco jetrnih celic ali odpovedjo jeter, včasih s smrtnim izidom) ali kronične bolezni jeter. Če porast transaminaz preseže trikratni normalni razpon, je zato treba odmerjanje amjodarona zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Klinični in biološki znaki kroničnih jetrnih motenj so lahko med peroralno uporabo amjodarona minimalni (hepatomegalija, zvišanje transaminaz do 5-kratne normalne vrednosti) in so po ukinitvi zdravljenja reverzibilni. A opisani so bili tudi primeri s smrtnim izidom.

Izpostavljenost intravensko uporabljenemu polisorbatu 80, ki je pomožna snov v tem zdravilu, lahko prav tako povzroči nenadno zvišanje jetrnih encimov in jetrne toksične učinke (glejte poglavje 2).

Hude bulozne reakcije

Poročali so o smrtno nevarnih ali celo smrtnih kožnih reakcijah, kot so 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 z amjodaronom nemudoma končati.

Živčno-mišične bolezni (glejte poglavje 4.8)

Amjodaron lahko povzroči periferne nevropatije in/ali miopatije. Te po navadi izginejo v nekaj mesecih po prenehanju uporabe zdravila, a v redkih primerih niso popolnoma reverzibilne.

Očesne bolezni (glejte poglavje 4.8)

Med zdravljenjem z amjodaronom so priporočljivi redni oftalmološki pregledi, vključno s fundoskopijo in pregledom s špranjsko svetilko. Če se pojavi zamegljen vid ali zmanjšanje vida, je treba nemudoma opraviti celoten oftalmološki pregled, vključno s fundoskopijo. V primeru, da se pojavi optična nevropatija in/ali optični nevritis, je treba amjodaron ukiniti zaradi možnega napredovanja v slepoto.

Medsebojno delovanje zdravil (glejte poglavje 4.5):

Sočasna uporaba amjodarona ni priporočljiva z naslednjimi zdravili: zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov, ki upočasnijo srčni utrip (verapamil, diltiazem), stimulirajoča odvajala, ki lahko povzročijo hipokaliemijo.

V primeru hipokaliemije sta potrebna korektivni ukrep in spremljanje intervala QT. V primeru pojava torsade de pointes dajanje protiaritmičnih zdravil ni dovoljeno; lahko se uvede srčno spodbujanje ali uporabi intravenski magnezij.

Pri sočasnem dajanju amjodarona so poročali o povišanih ravneh flekainida v plazmi. Odmerek flekainida je treba ustrezno zmanjšati in bolnika skrbno spremljati.

Amjodaron je inhibitor encima CYP3A4 citokroma P450. Zato se statinov, ki se metabolizirajo preko CYP3A4 (npr. simvastatin, atorvastatin, lovastatin), ne sme uporabljati sočasno z amjodaronom.

Med sočasno uporabo amjodarona in sofosbuvirja v kombinaciji z drugimi neposredno delujočimi protivirusnimi zdravili (DAA – direct acting antivirals) proti virusu hepatitisa C (HCV) – na primer z daklatasvirjem, simeprevirjem ali ledipasvirjem – so opazili hude, potencialno smrtno nevarne primere bradikardije in srčnega bloka. Zato teh zdravil ni priporočljivo uporabljati sočasno z amjodaronom.

Če se sočasni uporabi z amjodaronom ni mogoče izogniti, je ob uvedbi sofosbuvirja v kombinaciji z drugimi DAA bolnike priporočljivo skrbno nadzirati. Bolnike z ugotovljenim velikim tveganjem za bradikardne motnje srčnega ritma je treba vsaj 48 ur po uvedbi sočasnega zdravljenja s sofosbuvirjem neprekinjeno nadzirati v ustreznem kliničnem okolju.

Zaradi dolgega razpolovnega časa amjodarona je treba ustrezno nadzirati tudi bolnike, ki so amjodaron nehali prejemati v zadnjih nekaj mesecih in imajo predvideno uvedbo sofosbuvirja samega ali v kombinaciji z drugimi neposrednimi DAA.

Bolnike, ki dobivajo ta zdravila proti hepatitisu C skupaj z amjodaronom (hkrati z drugimi zdravili, ki znižujejo srčno frekvenco, ali brez takšnih zdravil), je treba opozoriti na simptome bradikardije in srčnega bloka. Naročiti jim je treba, naj nujno poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo ti simptomi.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki povzročajo »torsade de pointes«

Kombinirano zdravljenje z naslednjimi zdravili, ki lahko povzročijo torsade de pointes, je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3), na primer:

- antiaritmiki iz skupine Ia, npr. kinidin, prokainamid, dizopiramid,
- antiaritmiki iz skupine III, npr. sotalol, bretilij,
- intravenska injekcija eritromicina, kotrimoksazola ali pentamidina,
- inhibitorji MAO, npr. moklobemid
- nekateri antipsihotiki, npr. klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisulpirid, sulpirid in sertindol,
- litij in triciklični antidepresivi, npr. doksepin, maprotilin, amitriptilin,
- nekateri antihistaminiki, npr. terfenadin, astemizol, mizolastin,
- zdravila proti malariji, npr. kinin, metflokin, klorokin, halofantrin,
- moksifloksacin,
- cisaprid.

Zdravila, ki podaljšajo interval QT

Sočasna uporaba amjodarona in zdravil, ki podaljšujejo interval QT, mora temeljiti na natančni oceni možnih tveganj in koristi za vsakega posameznega bolnika, saj se tveganje za torsade de pointes lahko poveča. Bolnike je treba nadzorovati glede podaljšanja intervala QT.

Fluorokinoloni

Redko so poročali o podaljšanju intervala QT (s torsade de pointes ali brez) pri bolnikih, ki so amjodaron prejeli skupaj s fluorokinoloni. Sočasni uporabi amjodarona in fluorokinolonov se je treba izogibati (sočasno jemanje z moksifloksacinom je kontraindicirano; glejte zgoraj).

Zdravila, ki upočasnjujejo srčni utrip, povzročajo motnje avtomatizma ali prevajanja

Kombinirano zdravljenje z naslednjimi zdravili ni priporočljivo:

- zaviralci beta receptorjev in določeni zaviralci kalcijevih kanalčkov (diltiazem, verapamil); lahko pride do potenciranja negativnih kronotropnih lastnosti in do upočasnitve prevajanja;
- stimulirajoča odvajala, ki lahko povzročijo hipokaliemijo in s tem povečajo tveganje za pojav »torsade de pointes«; treba je uporabiti druge vrste odvajal;

Pri kombiniranem zdravljenju z naslednjimi zdravili, ki prav tako lahko povzročijo hipokaliemijo in/ali hipomagnezemijo je potrebna previdnost:

- diuretiki,
- sistemski kortikosteroidi,
- tetrakozaktidi,
- intravenski amfotericin B.

Splošna anestezija

Pri bolnikih, ki so jemali amjodaron v splošni anesteziji, so poročali o potencialno hudih zapletih, kot je na atropin rezistentna bradikardija, hipotenzija, motnje prevajanja, zmanjšan minutni volumen srca (glejte poglavje 4.4).

Zelo redki primeri hudih respiratornih zapletov (akutni sindrom dihalne stiske pri odraslih), včasih s smrtnim izidom, so bili opaženi običajno v obdobju takoj po operaciji. Možno je medsebojno delovanje z visokimi koncentracijami kisika (glejte poglavje 4.4).

Vpliv amjodaronijevega klorida na druga zdravila

Amjodaron in/ali njegov presnovek, desetilamjodaron, zavirata CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 in P-glikoprotein ter lahko povečata izpostavljenost njihovih substratov. Zaradi dolge razpolovne dobe amjodarona je medsebojno delovanje mogoče opaziti še nekaj mesecev po prekinitvi jemanja amjodarona.

Substrati P-gp

Amjodaron je zaviralec P-gp. Pričakovati je, da sočasno jemanje substratov P-gp poveča njihovo izpostavljenost.

Digoksin

Uporaba amjodaronijevega klorida pri bolniku, ki že jemlje digoksin, bo povečalo koncentracijo digoksina v plazmi in s tem simptome ter znake, povezane z visokimi ravnmi digoksina; lahko se pojavijo motnje avtomatizma (prekomerna bradikardija), sinergistični učinek na srčni utrip in atrioventrikularno prevajanje. Priporočljiv je kliničen nadzor, nadzor EKG in spremljanje bioloških parametrov, da bi opazili znake toksičnosti kardiotoničnega glikozida, odmerek digoksina pa je treba razpoloviti.

Dabigatran

Previdnost je potrebna pri sočasni uporabi amjodarona in dabigatrana zaradi tveganja za krvavitve. Morda bo treba prilagoditi odmerek dabigatrana glede na oznako.

Substrati CYP2C9

Amjodaron zvišuje plazemske koncentracije substratov CYP 2C9, kot so peroralni antikoagulanti (varfarin) in fenitoin, z zaviranjem citokroma P450 2C9.

Varfarin

Odmerek varfarina je treba ustrezno zmanjšati. Priporočljivo je pogostejše spremljanje protrombinskega časa tako med zdravljenjem z amjodaronom kot tudi po njem.

Fenitoin

Odmerek fenitoina je treba zmanjšati, če se pojavijo znaki prekomernega odmerka (npr. oslabljen vid, tresenje, omotica), morda bo treba izmeriti tudi plazemske ravni.

Substrati CYP2D6

Flekainid

Glede na to, da se flekainid presnavlja v glavnem s CYP 2D6, lahko amjodaron z zaviranjem tega izoencima poveča ravni flekainida v plazmi. Svetujemo zmanjšanje odmerka flekainida za 50 % in pozorno spremljanje bolnika glede pojava neželenih učinkov. V takih primerih je zelo priporočljivo spremljanje ravni flekainida v plazmi.

Substrati CYP P450 3A4

Če se zdravila uporabljajo sočasno z amjodaronom, zaviralcem CYP 3A4, lahko to povzroči višje ravni njihovih plazemskih koncentracij, kar lahko privede do morebitnega povečanja njihove toksičnosti.

- Ciklosporin: ravni ciklosporina v plazmi se lahko 2-kratno povečajo, če ciklosporin uporabljate kombinirano. Zmanjšanje odmerka ciklosporina bo morda potrebno za ohranjanje plazemskih koncentracij znotraj terapevtskega območja.
- Statini: tveganje za mišično toksičnost je povečano pri sočasnem dajanju amjodarona in statinov, ki se presnavljajo s CYP 3A4, kot so simvastatin, atorvastatin in lovastatin. Pri sočasnem jemanju amjodarona je priporočljiva uporaba statina, ki se ne presnavlja s CYP 3A4.
- Ostala zdravila, ki se presnavljajo s citokromom CYP 3A4: primeri teh zdravil so lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin in kolhicin.

Medsebojno delovanje s substrati drugih izoencimov preko CYP 450

In vitro raziskave kažejo, da amjodaron lahko zavira tudi CYP 1A2, CYP 2C19 in CYP 2D6 preko njegovega glavnega presnovka. Kadar se daje sočasno, amjodaron lahko zviša plazemsko koncentracijo zdravil, katerih presnova je odvisna od CYP 1A2, CYP 2C19 in CYP 2D6.

Vpliv drugih zdravil na amjodaronijev klorid

Zaviralci CYP3A4 in zaviralci CYP2C8 lahko zavirajo presnovo amjodarona in povečajo njegovo izpostavljenost. Med zdravljenjem z amjodaronom je priporočljivo izogibanje zaviralcem CYP 3A4 (npr. sok grenivke in določena zdravila). Sok grenivke zavira citokrom CYP 3A4 in lahko poveča koncentracijo amjodarona v plazmi. Zato se je med zdravljenjem z amjodaronom treba izogibati uživanju soka grenivke.

Interakcije drugih zdravil z amjodaronom (glejte poglavje 4.4)

Sočasna uporaba amjodarona in shem, ki vključujejo 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

Na voljo so podatki o omejenem številu izpostavljenih nosečnosti. Amjodaron in N-dezmetilamjodaron prehajata skozi pregrado placente in pri novorojencu dosežeta 10–25 % materine plazemske koncentracije. Med najpogostejše zaplete spadajo zaviranje rasti, prezgodnji porod in motnje delovanja žleze ščitnice pri novorojenih otrocih. Hipotiroidizem, bradikardija in podaljšan interval QT so bili opaženi pri približno 10 % novorojenih otrok. V izoliranih primerih je bila opažena

povečana ščitnica ali šum na srcu. Stopnja malformacij ni videti povečana. Vendar pa je treba upoštevati možnost srčnih okvar. Zato uporaba amjodarona med nosečnostjo ni dovoljena, razen če je to nujno potrebno. Pretehtati je treba dejansko tveganje za ponovni pojav življenjsko nevarnih aritmij in morebitne nevarnosti za plod. Zaradi dolge razpolovne dobe amjodarona morajo ženske v rodni dobi nosečnost načrtovati za vsaj pol leta po prenehanju zdravljenja z amjodaronom, da se izognejo izpostavljanju zarodka/ploda v zgodnji nosečnosti.

Dojenje

Znano je, da se učinkovina in presnovek izločata v materino mleko. Če je v času dojenja potrebno zdravljenje ali če je bolnica amjodaron jemala v času nosečnosti, je treba dojenje prekiniti. Uporaba je dovoljena samo v življenjsko nevarnih okoliščinah, kot je opisano v poglavjih 4.1, 4.3 in 4.4.

Plodnost

Povečane ravni luteinizirajočega hormona (LH) in folikle stimulirajočega hormona (FSH) v serumu so po dolgotrajnem zdravljenju opazili pri moških z disfunkcijo testisov.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Amjodaronijev klorid lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali v povezavi z intravenskim amjodaronijevim kloridom, so infuzijski flebitis, bradikardija in hipotenzija.

Preglednica 1: Pogostnost neželenih učinkov:

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do <1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do <1/1.000)	Zelo redki (<1/10.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					hemolitična ali aplastična anemija	- pri bolnikih, ki so jemali amjodaron, so naključno našli granulome kostnega mozga. Njihov klinični pomen ni znan. - nevtropenija - agranulocitoza
Bolezni imunskega sistema					anafilaktični šok	angioedem
Bolezni endokrinega sistema		- hipertiroidizem, včasih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4), - hipotiroidizem			sindrom neprimerne izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH)	
Psihiatrične motnje		zmanjšanje libida				- delirij (vključno z zmedenostjo) - halucinacije
Motnje reprodukcije in bolezni dojk					epididimitis	motena spolna funkcija

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do <1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do <1/1.000)	Zelo redki (<1/10.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni živčevja		- ekstrapiramidni tremor, - nočne more, - motnje spanja	-periferna senzorično-motorična nevropatija in/ali miopatija, običajno reverzibilna ob ukinitvi zdravila -omotičnost -motnje pri koordinaciji -parestezija		-benigna intrakranialna hipertenzija (pseudo-tumour cerebri) -cerebralna ataksija -glavobol	
Očesne bolezni	Mikro depozite na anteriorni površini roženice je mogoče najti pri skoraj vseh bolnikih, so pa običajno omejeni na območje pod zenico. Lahko so povezani z vidnim zaznavanjem barvnega obroča pri bleščeči svetlobi ali z zamegljenim vidom. Običajno izginejo 6–12 mesecev po prenehanju jemanja amjodaronijevega klorida.				optična nevropatija/nevritis, ki lahko napreduje v slepoto	
Srčne bolezni		od odmerka odvisna bradikardija	motnje prevajanja (sinoatrijski blok, AV-blok); v posameznih primerih je bila opažena asistola, pojav novih in poslabšanje obstoječih aritmij, vključno z atipično ventrikularno tahikardijo (torsades de pointes), čemur včasih sledi srčni zastoj (glejte tudi		huda bradikardija (v primerih disfunkcije sinusnih vozlov in pri starejših) ali (redkeje) sinusni zastoj; zaradi tega bo morda treba zdravljenje prekiniti;	torsade de pointes (glejte tudi poglavje 4.4 in 4.5) poročali so o posameznih primerih ventrikularne fibrilacije/ flutter

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do <1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do <1/1.000)	Zelo redki (<1/10.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
			poglavji 4.4 in 4.5)			
Žilne bolezni		Hipotenzija in povečan srčni utrip takoj po injekciji. Na splošno so ti učinki zmerni in prehodne narave. O primerih hude hipotenzije ali šoka so poročali po prevelikem odmerjanju ali prehitrem dajanju (bolusna injekcija).		vaskulitis	vročinski oblivi	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		<ul style="list-style-type: none"> - preobčutljivo stni pnevmonitis - intersticijska pljučnica ali fibroza - plevritis - Bronhiolitis obliterans z organizirajočo pljučnico (BOOP) <p>Poročali so o posameznih smrtnih primerih (poglavje 4.4)</p>			<ul style="list-style-type: none"> - akutni sindrom dihalne stiske pri odraslih, včasih s smrtnim izidom, - bronhospazem in/ali apneja pri bolnikih s hudimi respiratornimi težavami, predvsem pri bolnikih z astmo. 	
Bolezni prebavil	<ul style="list-style-type: none"> - navzea - bruhanje - spremembe v okusu na začetku zdravljenja (izginejo po zmanjšanju odmerka) 		<ul style="list-style-type: none"> - bolečine v trebuhu - napenjanje - zaprtje - anoreksija 			pankreatitis (akutni)

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do <1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do <1/1.000)	Zelo redki (<1/10.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	blago do zmerno povečanje ravni transaminaze (1,5- do 3-kratnik normalne vrednosti) na začetku zdravljenja, kar je pogosto prehodne narave in spontano preneha po zmanjšanju odmerka;	akutne motnje delovanja jeter, s povečano serumsko transaminazo in/ali zlatenico, vključno z odpovedjo jeter, ki ima včasih smrtni izid (glejte poglavje 4.4)			- kronična bolezen jeter (včasih s smrtnim izidom) - ciroza jeter	
Bolezni kože in podkožja	fotosenzitivnost s povečanim nagnjenjem k opeklinam, ki lahko vodi do eritema in izpuščajev (glejte poglavje 4.4.)	ekcem			- eritem zaradi obsevanja - nodozni eritem - eksantem - eksfoliativni dermatitis - alopecija - potenje	- urtikarija, - hude kožne reakcije, npr. toksična epidermalna nekroliza (TEN)/Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), eksfoliativni dermatitis in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		šibkost mišic				bolečina v hrbtu
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		na mestu injiciranja ali infundiranja: bolečina, eritem, edem, nekroza, ekstravazacija, infiltracija, vnetje, induracija, tromboflebitis, flebitis, celulitis, okužba, spremembe pigmentacije	utrujenost	pomožna snov polisorbata 80 lahko povzroči preobčutljivostne reakcije		
Bolezni ledvic in urinarnega trakta						povečanje serumskih koncentracij kreatinina

Organski sistem	Zelo pogosti (≥ 1/10)	Pogosti (≥ 1/100 do <1/10)	Občasni (≥ 1/1.000 do <1/100)	Redki (≥ 1/10.000 do <1/1.000)	Zelo redki (<1/10.000)	Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih						primarna disfunkcija presadka po presaditvi srca (glejte poglavje 4.4)

Polisorbati lahko redko povzročijo hude alergijske reakcije (dispneja, otekanje, omotičnost) in hepatotoksičnost (nenaden porast jetrnih encimov). Polisorbati imajo lahko tudi učinke na srčno-žilni sistem (nr. hipotenzija, depresija srca).

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

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni podatkov v zvezi s prevelikim odmerjanjem intravenskega amjodarona.

V primerih akutnega prevelikega odmerjanja ali prehitre intravenske administracije se lahko pojavijo med drugim: navzea, bruhanje, konstipacija, potenje, bradikardija in podaljšan interval QT, spontano prenehanje tahikardije, cirkulatorni kolaps, odpoved jeter. V primeru prevelikega odmerka je pričakovati začetek hipotenzije, srčni blok in torsades de pointes. V redkih primerih se pojavi hipertiroidizem.

V primeru prevelikega odmerka je treba opraviti podaljšano spremljanje z EKG. Razmisliti je treba o sprejemu na oddelek za intenzivno nego. Hipotenzijo je mogoče zdraviti z infuzijo tekočine ali vazopresornih sredstev. Bradikardija, ki jo povzroči zdravilo Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za injiciranje, je rezistentna na atropin. Lahko je indicirana uporaba alfa- ali beta-adrenergičnih zdravil ali začasno srčno spodbujanje. Izogibati se je treba uporabi antiaritmikov iz skupine Ia in III, saj so povezana s podaljšanjem intervala QT in induciranjem torsades de pointes. Nadaljnje zdravljenje mora biti podporno in simptomatsko.

Amjodarona in njegovih presnovkov ni mogoče dializirati.

Zaradi farmakokinetike amjodarona je priporočljivo primerno in podaljšano spremljanje bolnika, zlasti stanje njegovega srca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za bolezni srca, antiaritmiki skupine III
Oznaka ATC: C01BD01

Mehanizem delovanja

Amjodaron je derivat benzofurana z jodom na dveh mestih v molekuli, razvrščen pa je med antiaritmike skupine III zaradi svoje sposobnosti, da podaljša trajanje srčnega akcijskega potenciala tako pri atrijskih kot ventrikularnih miocitih zaradi zaviranja kanalčkov K^+ v srcu (predvsem hitro komponento odloženega izravnalnega toka ionov K^+ , IKr). Na ta način podaljšuje refrakturno obdobje akcijskega potenciala, kar ima za posledico zavrtje ektopij in ponavljajočih se aritmij, ter podaljšanje QTc intervala na EKG. Poleg tega amjodaron blokira tudi tokove ionov Na^+ v srcu (učinek skupine I) in tokove ionov Ca^{2+} (učinek skupine IV). Slednji način delovanja ima lahko za posledico upočasnitev prevajanja preko sinoatrijskih in atrioventrikularnih vozlov.

Zdi se, da med dolgotrajnim dajanjem amjodaron zavira prehajanje ionskih kanalčkov iz endoplazemskega retikuluma v plazemsko membrano v srčnih miocitih, ti učinki pa lahko prispevajo k elektrofiziološkim aktivnostim amjodarona v srcu pri kroničnem dajanju.

Farmakodinamični učinek

Poleg tega je amjodaron nekompetitiven antagonist adrenergičnih receptorjev β in α ter ima zato hemodinamske učinke: razširitev koronarnih arterij in periferno vazodilatacijo, kar vodi k zmanjšanju sistemskega krvnega tlaka. Negativne inotropne, negativne kronotropne in negativne dromotropne učinke sprožajo antagonistični učinki na β -adrenergičnih receptorjih, ki jih sproži amjodaron.

Nekateri učinki amjodarona so primerljivi s hipotiroidizmom, kar je lahko posledica zavrtja sinteze ščitničnega hormona. Amjodaron je močan zaviralec aktivnosti jodotironin- 5'-monodejodinaze (glavni encim, ki pretvarja T4 v T3). Pri podganah so opazili povečanje serumske koncentracije tiroid stimulirajočega hormona (TSH), tiroksina (T4) in reverznega trijodotironina (rT3), in zmanjšanje koncentracij trijodotironina (T3) v serumu, kar je posledica dejodinacije T4 v T3. Ta protiščitnična delovanja amjodarona bi lahko dodatno prispevala k njegovim elektrofiziološkim učinkom na srce. Najpomembnejši presnovek N-desetilamjodaron ima podobne učinke na elektrofiziologijo v srcu kot sam amjodaron.

Pediatrična populacija

Na voljo ni kontroliranih pediatričnih študij.

V objavljenih študijah so varnost amjodarona ocenjevali na 1118 pediatričnih bolnikih z različnimi aritmijami. V pediatričnih kliničnih preskušanjih so uporabili naslednje odmerke:

Peroralno

- Začetni odmerek: 10 do 20 mg/kg/dan za 7 do 10 dni (ali 500 mg/m²/dan, izraženo na kvadratni meter).

- Vzdrževalni odmerek: uporabi se najmanjši učinkovit odmerek; glede na posameznikov odziv je odmerek 5 do 10 mg/kg/dan (ali 250 mg/m²/dan, izraženo na kvadratni meter).

Intravensko

- Začetni odmerek: 5 mg/kg telesne mase v času 20 minut do 2 ure.

- Vzdrževalni odmerek: 10 do 15 mg/kg/dan v času nekaj ur do nekaj dni.

Če je potrebno, se lahko sočasno uvede peroralno zdravljenje z običajnim začetnim odmerkom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Intravensko dajanje

Absorpcija

Pričakovana absorpcija po intravenski infuziji je 100%. Po injiciranju je največji učinek dosežen po 15 minutah.

Porazdelitev

Zatem se v obdobju 4 ur porazdeli v tkivo, plazemska raven pa hitro upade.

Kopičenje amjodarona v miokardnem tkivu je potrebno za njegovo terapevtsko učinkovitost. Odvisno od saturacijskega odmerka je mogoče terapevtske učinke pričakovati v nekaj dneh do dveh tednih. Za doseganje nasičenosti v tkivu je treba nadaljevati intravensko ali peroralno dajanje. V fazi doseganja nasičenosti se amjodaron kopiči predvsem v maščobnem tkivu, stanje ravnovesja pa je doseženo v obdobju od enega do več mesecev.

Zaradi opisanih lastnosti amjodarona začnemo zdravljenje z velikimi (nasičevalnimi) odmerki, da v tkivih čim hitreje dosežemo koncentracije, ki so nujne za terapevtski učinek.

Biotransformacija

Amjodaron se večinoma metabolizira preko CYP3A4 in CYP2C8. Ugotovljeno je, da lahko amjodaron in njegov metabolit, desetilamjodaron, *in vitro* zavirata CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 in CYP2C8. Amjodaron in desetilamjodaron imata tudi potencial za inhibiranje nekaterih prenašalcev, kot sta P-glikoprotein in organski kationski prenašalec (OCT2) (ena študija je pokazala 1,1% povečanje koncentracij kreatinina, OCT2 substrata). *In vivo* podatki opisujejo interakcijo med amjodaronom ter CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 in P-gp substrati.

Izločanje

Amjodaron se izloča počasi in ima izrazito afiniteto do tkiva.

Amjodaronijev klorid ima dolgo razpolovno dobo, ki se med posamezniki razlikuje, in sicer traja od 20 do 100 dni.

Glavna pot izločanja je preko jeter in žolča. 10 % učinkovine se izloči preko ledvic.

Zaradi nizke stopnje izločanja skozi ledvice običajne odmerke lahko prejemajo tudi bolniki z ledvično insuficienco.

Po prenehanju jemanja se amjodaron več mesecev izloča z blatom.

Pediatrična populacija:

Na voljo ni kontroliranih pediatričnih študij. Omejeni razpoložljivi objavljeni podatki pri pediatričnih bolnikih ne kažejo razlik v primerjavi z odraslimi.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah kronične toksičnosti je amjodaron klorid povzročil podobne toksične učinke tako pri živalih kot pri ljudeh. Amjodaron je povzročil bolezen pljuč (fibroza, fosfolipidoza, pri hrčkih, podganah in psih) in bolezen centralnega živčnega sistema (pri podganah). Zdi se, da je toksičnost za pljuča posledica nastajanja radikalov in motnje proizvodnje celične energije. Poleg tega je amjodaron pri podganah povzročil okvaro jeter.

Kar zadeva vidike genotoksičnosti so izvedli *in vitro* Amesov test in *in vivo* test na mikronukleusih kostnega mozga pri miših. Pri obeh raziskavah so dobili negativne rezultate.

Amjodaronijev klorid je izredno fototoksična snov. Obstajajo dokazi, da v prisotnosti amjodaronijevega klorida med izpostavljenostjo ultravijoličnemu sevanju nastajajo citotoksični prosti radikali. Poleg akutnih fototoksičnih reakcij lahko to povzroči tudi poškodbe DNA (fotomutagenost) in poznejše fotokarcinogene učinke. Doslej teh potencialno resnih neželenih učinkov amjodaronijevega klorida eksperimentalno niso raziskali. Zato fotomutageni in fotokarcinogeni potencial amjodarona nista znana.

V dve leti trajajoči študiji kancerogenosti na podganah je amjodaron povečal število folikularnih tumorjev ščitnice (adenomi in/ali karcinomi) s klinično pomembno izpostavljenostjo pri obeh spolih. Ker so bili rezultati mutagenosti negativni, je za indukcijo te vrste tumorja predpostavljen epigenetski in ne genotoksični mehanizem delovanja. Pri miših karcinomi niso bili opaženi, je bila pa opažena folikularna hiperplazija ščitnice, odvisna od odmerka. Učinki na ščitnico pri podganah in miših so najverjetneje posledica učinkov amjodarona na sintezo in/ali sproščanje ščitničnih hormonov. Za uporabo pri človeku je pomembnost teh ugotovitev majhna.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Glukoza monohidrat
Klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
Polisorbat 80 (E433)
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

Ob prisotnosti amjodarona lahko pri uporabi opreme za dajanje, ki vsebuje sredstva za mehčanje, kot je DEHP (bis(2-etilheksil)ftalat), pride do izpiranja DEHP. Da se zmanjša izpostavljenost bolnika bis(2-etilheksil)ftalatu, je treba raztopine amjodarona za infundiranje dajati s pomočjo kompletov, ki ne vsebujejo DEHP, na primer poliolefinskih (PE, PP) ali steklenih setov. Infuzijam amjodarona se ne sme dodajati nobeno drugo sredstvo.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprte viale: 2 leti

Pripravljene raztopine:

Zdravilo je potrebno uporabiti takoj po odprtju.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

50 ml raztopina za infundiranje v 50 ml prozorni stekleni viali tipa II, z zamaškom iz bromobutila in zaporko, ki se odtrga na poteg.

Velikosti pakiranja:

1, 5, 10 × 50 ml viale

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Amjodaron hameln 20 mg/ml raztopina za infundiranje je že razredčeno in pripravljeno za uporabo. Zdravilo je potrebno uporabiti brez predhodnega redčenja. Zdravilo je treba uporabljati z ustrezno injekcijsko črpalko, ki omogoča točno in dosledno dovajanje določene količine s strogo kontrolirano hitrostjo infundiranja.

Pred uporabo je sterilni koncentrat treba vizualno pregledati ter se prepričati, da je bister, ne vsebuje delcev in ni obarvan, prav tako pa je treba preveriti neoporečnost vsebnika. Raztopino se lahko uporabi samo, če je bistra in je vsebnik nepoškodovan in še ni bil uporabljen.

Raztopini za infundiranje ne smemo dodajati drugih zdravil (glejte poglavje 6.2).

Samo za enkratno uporabo.

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

Med vzdrževalno infuzijo mora biti zdravilo zaščiteno pred svetlobo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Nemčija

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

H/21/02809/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12.4.2021.

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11.02.2022