

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Cordarone 200 mg tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta zdravila Cordarone vsebuje 200 mg amjodaronijevega klorida, kar ustreza 189,3 mg amjodarona.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena tableta zdravila Cordarone vsebuje 67,45 mg laktoze v obliki 71 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Tableta.

Bela do rahlo smetanasta tableta z enostransko gravuro in razdelilno zarezo. Na eni strani razdelilne zareze je simbol v obliki srca, na drugi strani razdelilne zareze je odtisnjeno število 200. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje je treba začeti in običajno spremljati le pod nadzorom bolnišničnega osebja ali specialista. Zdravilo Cordarone je indicirano le za zdravljenje hudih motenj srčnega ritma, ki se ne odzivajo na druga zdravljenja, in kadar drugih načinov zdravljenja ni mogoče uporabiti.

Preprečevanje ponovitev:

- življenjsko nevarne prekatne tahikardije ali fibrilacije prekatov; zdravljenje je treba začeti v bolnišnici pod skrbnim nadzorom
- dokazane simptomatske prekatne tahikardije
- dokazane nadprekatne tahikardije pri bolnikih z osnovno srčno boleznijo; pri drugih bolnikih z nadprekatno tahikardijo, ki jo je nujno treba zdraviti, uporaba drugih zdravil pa ni bila učinkovita oz. je kontraindicirana
- motenj srčnega ritma, povezanih s sindromom Wolff-Parkinson-White (WPW)

Zdravljenje dokazane nadprekatne tahikardije:

- upočasnitev prekatne frekvence ali prekinitve fibrilacije
- uporabo amjodarona priporočamo posebej bolnikom s koronarno srčno boleznijo in/ali slabšim delovanjem levega prekata.

- uporaba amjodarona je indicirana za preprečevanje umrljivosti (tudi nenadne smrti zaradi zastoja srca) pri zelo ogroženih bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem ishemičnega ali neishemičnega izvora. Stopnja tveganja je visoka predvsem, kadar obstajajo jasni klinični znaki srčnega popuščanja ali kadar je iztisni delež levega prekata manj kot 40-odstoten, z znaki prekatne aritmije ali brez njih.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### *Odrasli*

Posebej pomembno je, da je uporabljen najmanjši učinkoviti odmerek. Vodenje posameznega bolnika je vedno treba presojati po njegovem individualnem odzivu in počutju. Na splošno je učinkovita naslednja odmerni shema.

**Začetni odmerek:** Protokoli odmerjanja so različni. Običajen začetni odmerek je 600 do 1.000 mg na dan, dajemo pa ga lahko 8 do 10 dni.

**Vzdrževalni odmerek:** Bolniku je treba dati najmanjši vzdrževalni odmerek, in sicer 100 do 400 mg na dan.

Cordarone ima zelo dolgo razpolovno dobo, zato lahko bolnik jemlje zdravilo vsak drugi dan (200 mg se lahko da vsak drugi dan, kadar je priporočen dnevni odmerek 100 mg); možni so tudi terapevtski premori (dva dneva v tednu).

### *Posebne populacije*

#### *Starejši*

Tako kot pri vseh bolnikih je pomembno, da je uporabljen najmanjši učinkoviti odmerek. Čeprav ni dokazov, da so potrebni odmerki v tej skupini bolnikov drugačni, so ti bolniki lahko dovzetnejši za bradikardijo in prevodne motnje, če je uporabljen prevelik odmerek. Posebno pozornost je treba nameniti nadzoru delovanja ščitnice.

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-desetilamjodarona 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 Cordarone niso potrebne, je pri starejših bolnikih in bolnikih s hudo disfunkcijo levega prekata smiselno skrbno klinično nadzor.

#### *Pediatrična populacija*

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

#### Način uporabe

Tableto je potrebno pogoltniti s tekočino.

## 4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na jod ali amjodaron ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1; v 200-miligramskem odmerku (ena tableta) amjodaronijevega klorida je 75 mg joda
- sinusna bradikardija, sinoatrijski blok in bolezen sinusnega vozla, razen če je vstavljen srčni spodbujevalnik (nevarnost sinusnega zastoja)
- hude atrioventrikularne prevodne motnje, razen če je vstavljen srčni spodbujevalnik
- kombinirano zdravljenje z zdravili, ki utegnejo povzročiti "torsade de pointes" (glejte poglavje 4.5)
- nosečnost, razen v izjemnih primerih (glejte poglavje 4.6)
- dojenje (glejte poglavje 4.6)

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Zaradi farmakoloških lastnosti amjodarona se spremeni EKG: podaljša se doba QT (povezano s podaljšano repolarizacijo) in nastanejo lahko valovi U; te spremembe niso znak toksičnosti. Pri starejših ljudeh se lahko srčni utrip precej upočasni. Zdravljenje je treba ustaviti, če se pojavi AV-blok 2. ali 3. stopnje, sinoatrijski blok ali bifascikularni blok.

Znani so tudi primeri pojava aritmije ali njenega poslabšanja, ki je včasih usodno. Pomembno, vendar težavno je razlikovati med tistim, kar je lahko posledica nezadostnega učinka zdravljenja z zdravilom, in med proaritmичnim učinkom, bodisi v povezavi s poslabšanjem srčne bolezni ali brez. Proaritmичni pojavi so pri amjodaronu redkejši kot 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.

V retrospektivnih študijah je bila uporaba amjodarona pri prejemnikih presadka pred presaditvijo srca povezana z večjim tveganjem za primarno disfunkcijo presadka (PGD – primary graft dysfunction).. 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.

##### **Huda bradikardija in srčni blok**

Med uporabo shem s sofosbuvirjem v kombinaciji z amjodaronom so opažali življenje ogrožajoče 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 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 nadzorovati, kot je omenjeno zgoraj, tudi pri bolnikih, ki so amjodaron nehali prejemati v zadnjih nekaj mesecih in imajo predvideno uvedbo sheme s sofosbuvirjem.

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.

##### **Hipertiroidizem (glejte poglavje 4.8)**

Hipertiroidizem se lahko pojavi med zdravljenjem z amjodaronom, ali pa še nekaj mesecev po njegovem prenehanju. Za zdravnika opozorilni klinični znaki hipertiroidizma, ki so navadno blagi, so: hujšanje, pojav aritmije, angina in kongestivno srčno popuščanje. Diagnozo potrjuje bistveno znižanje serumske ravni ultrasenzitivnega TSH. V takem primeru je treba dajanje amjodarona ustaviti. Simptomi navadno izginejo nekaj mesecev po koncu zdravljenja. Klinična slika se normalizira, še preden se

normalizirajo vrednosti testov o delovanju ščitnice. Hujše primere s klinično sliko tireotoksikoze, ki lahko včasih povzročijo smrt, je nujno treba zdraviti. Zdravljenje je treba prilagoditi vsakemu bolniku posebej: bodisi s tirostatiki, ki niso vedno učinkoviti, bodisi s kortikosteroidi, antagonistami adrenergičnih receptorjev beta.

Zdravilo Cordarone 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.

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

Pojav dispneje ali neproduktivnega kašlja je lahko posledica toksičnega delovanja amjodarona na pljuča, npr. intersticijskega pnevmonitisa. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi dispneja pri naporu, bodisi sama bodisi skupaj s poslabšanjem splošnega zdravstvenega stanja (utrujenost, hujšanje, zvišana telesna temperatura), je treba narediti rentgenski posnetek pljuč. Zdravljenje z amjodaronom je treba znova oceniti, kajti intersticijski pnevmonitis je po zgodnjem prenehanju zdravljenja z amjodaronom praviloma reverzibilen (klinični znaki običajno izginejo po treh do štirih tednih, sledi počasnejše radiološko izboljšanje pljučne funkcije v nekaj mesecih); V poštev pride terapija s kortikosteroidi.

#### **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.

#### **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.

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

Amjodaron lahko izzove periferno senzorično in motorično nevropatijo in /ali miopatijo. Okrevanje ponavadi traja nekaj mesecev po prekinitvi zdravljenja z amjodaronom, vendar včasih ni popolno.

#### **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.

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

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

#### *Previdnostni ukrepi*

Neželeni učinki (glejte poglavje 4.8) so navadno odvisni od odmerka. Uporabiti je treba najmanjši učinkoviti vzdrževalni odmerek.

Bolnike je treba poučiti, naj se izogibajo sončenju in/ali naj med zdravljenjem uporabljajo zaščitna sredstva (glejte poglavje 4.8).

### **Nadziranje (glejte poglavji 4.4 in 4.8)**

Pred uvedbo amjodaron je priporočljivo posneti EKG in določiti serumske vrednosti TSH in kalija. Med zdravljenjem je priporočeno spremljati vrednosti transaminaz in opraviti EKG.

Amjodaron lahko povzroči hipotiroidizem ali hipertiroidizem, predvsem pri bolnikih, ki imajo v osebni anamnezi podatek o motnjah pri delovanju ščitnice. Zaradi tega je pred začetkom zdravljenja, med njim in še več mesecev po njegovem prenehanju priporočljivo biološko (usTSH) in klinično spremljanje. Kadar sumimo, da obstajajo motnje pri delovanju ščitnice, je treba določiti serumsko raven TSH. Zlasti med kronično uporabo antiaritmikov je opisano zvišanje praga za defibrilacijo in/ali zvišanje praga za spodbujanje prekatov srčnih spodbujevalnikov oz. implantabilnih kardioverterjev / defibrilatorjev. Posledica je lahko slabša učinkovitost teh naprav. Zato je pred zdravljenjem z amjodaronom in med samim zdravljenjem priporočljivo redno preverjanje delovanja naprave.

### **Spremembe v delovanju ščitnice (glejte poglavje 4.8)**

Amjodaron vsebuje jod in lahko zato vpliva na privzem radioaktivnega joda; izvidi preiskav o delovanju ščitnice (T3, T4, TSH) 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 prekinitev zdravljenja.

Če se pojavijo naslednji klinični znaki, ki so navadno blagi, je treba posumiti na hipotiroidizem: zvečanje telesne mase, neprenašanje mraza, zmanjšanje aktivnosti, huda bradikardija. Diagnozo potrjuje bistveno zvečanje serumske vrednosti TSH. Ščitnica začne ponavadi spet normalno delovati v enem do treh mesecih po prenehanju zdravljenja. Pri smrtno nevarnih stanjih lahko nadaljujemo zdravljenje z amjodaronom v kombinaciji z L-tiroksinom. Odmerek L-tiroksina se prilagodi glede na vrednosti TSH.

### **Anestezija (glejte poglavji 4.5 in 4.8)**

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

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **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 amjodaron 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 kanalčkov, 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 Cordarone 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 po potrebi 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).

- **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 Cordarone na druga zdravila**

Amjodaron in/ali njegov metabolit desetilamjodaron 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 (P-gp)**

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 odmerke 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 privede do prekomernega odmerjanja fenitoina, kar se kaže z 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 odmere 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.
- statini: tveganje za toksične učinke na mišice (npr. rabdomioliza) 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 Cordarone**

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 Cordarone**

Sočasna uporaba amjodarona in sofosbuvirja v kombinaciji z drugim neposredno delujočim zdravilom proti HCV (npr. daklatasvirjem, simeprevirjem ali ledipasvirjem) ni priporočljiva, ker lahko povzroči resno simptomatsko bradikardijo. Mehanizem tega bradikardnega učinka ni znan. Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je priporočljiv klinični nadzor oz. nadzor delovanja srca (glejte poglavje 4.4).

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

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

### Dojenje

Amjodaron se v velikih količinah izloča v materino mleko, zato je pri materah, ki dojijo, kontraindiciran.

## 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

Naslednji neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih, znotraj organskih sistemov pa po pogostosti. Definicije pogostosti neželenih učinkov so:

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)	

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

- *zelo redki*: hemolitična anemija, aplastična anemija, trombocitopenija.
- *neznana pogostnost*: nevtropenija, agranulocitoza.

### Srčne bolezni

- *pogosti*: bradikardija, navadno zmerna in odvisna od odmerka.
- *občasni*: prevodne motnje (sinoatrijski blok, AV-blok različnih stopenj), znani so tudi primeri pojava aritmije ali njenega poslabšanja, ki mu je včasih sledil zastoj srca.
- *zelo redki*: izrazita bradikardija ali sinusni zastoj pri bolnikih z motenim delovanjem sinusnega vozla in/ali pri starejših bolnikih.
- *neznana pogostnost*: torsade de pointes (glejte poglavji 4.4 in 4.5.1).

### Očesne bolezni

- *zelo pogosti*: mikrodepoziti v roženici, a so omejeni na območje pod zenico in zaradi njih zdravljenja ni treba ustaviti. Lahko jih spremljajo barvni obroči (v močni svetlobi) ali zamegljen vid. Mikrodepoziti v roženici sestojijo iz kompleksnih maščobnih depozitov in po koncu zdravljenja izginejo.
- *zelo redki*: optična nevropatija/nevritis, ki lahko napreduje v slepoto (glejte poglavje 4.4).

### Bolezni kože in podkožja

- *zelo pogosti*: fotosenzitivnost (glejte poglavje 4.4).
- *pogosti*: med dolgotrajnim zdravljenjem z velikimi dnevnimi odmerki se lahko pojavi sivkasta ali modrikasta pigmentacija kože, ki po prenehanju zdravljenja počasi izgine, ekcem.
- *zelo redki*: eritem, ki se pojavi med radioterapevtskim obsevanjem, nespecifični kožni izpuščaji, alopecija, eksofoliativni dermatitis.
- *neznana pogostnost*: urtikarija, življenje ogrožujoče hude kožne reakcije, na primer toksična epidermalna nekroliza (TEN)/Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), bulozni dermatitis, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS).



### **Bolezni endokrinega sistema** (glejte poglavje 4.4)

- *pogosti*: hipotiroidizem, hipertiroidizem, včasih tudi usoden.
- *zelo redki*: sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH).

### **Presnovne in prehranske motnje**

- *neznana pogostnost*: zmanjšanje apetita.

### **Psihiatrične motnje:**

- *pogosti*: zmanjšanje libida.
- *neznana pogostnost*: delirij (vključno z zmedenostjo), halucinacije.

### **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov** (glejte poglavje 4.4)

- *zelo pogosti*: na začetku zdravljenja se lahko zvečajo serumske vrednosti transaminaz; zvečanje je navadno zmerno (enainpol- do trikratno glede na normalne vrednosti); vrednosti se lahko normalizirajo, ko zmanjšamo odmerke ali celo same od sebe.
- *pogosti*: akutne motnje pri delovanju jeter z velikimi serumskimi vrednostmi transaminaz in/ali zlatenico, vključno z včasih usodno jetrno odpovedjo.
- *zelo redki*: kronične jetrne bolezni (psevdoalkoholni hepatitis, ciroza), včasih tudi usodne.

### **Bolezni prebavil**

- *zelo pogosti*: benigne gastrointestinalne težave (slabost, bruhanje in motnje okusa), ki se navadno pojavijo med jemanjem začetnega odmerka in izginejo, ko odmerek zmanjšamo.
- *pogosti*: zaprtost.
- *občasni*: suhost ust.
- *neznana pogostnost*: pankreatitis (akutni).

### **Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora**

- *pogosti*: toksično delovanje na pljuča (alveolni/intersticijski pnevmonitis ali fibroza, plevritis, obstruktivski bronhiolitis); včasih tudi usodni (glejte poglavje 4.4).
- *zelo redki*: pri bolnikih s hudimi boleznimi dihal in še posebej pri astmatikih se je pojavil bronhospazem. Pri odraslih so se pojavili akutni zapleti pri dihanju (akutni respiracijski "distres sindrom"), zaradi katerih jih je nekaj tudi umrlo. Zapleti so se navadno pojavili takoj po operaciji; lahko so posledica morebitne interakcije z veliko koncentracijo kisika (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- *neznani*: krvavitve iz pljuč.

### **Bolezni imunskega sistema**

- *neznana pogostnost*: angionevrotični edem (Quinckejev edem), anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, vključno z anafilaktičnim šokom.

### **Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva**

- *neznana pogostnost*: lupusu podoben sindrom.

### **Bolezni živčevja**

- *pogosti*: ekstrapiramidalni tremor, nočne more, motnje spanja.
- *občasni*: periferna sensorimotorična nevropatija in/ali miopatija, običajno reverzibilna po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.4).
- *zelo redki*: cerebralna ataksija, benigna intrakranialna hipertenzija (pseudotumor cerebri), glavobol
- *neznana pogostnost*: parkinsonizem, parozmija.

### **Motnje reprodukcije in dojk**

- *zelo redki*: epididimitis, impotenca.

- *neznana pogostnost*: zmanjšan libido.

### **Žilne bolezni**

- *zelo redki*: vaskulitis.

### **Preiskave**

- *zelo redki*: zvečanje vrednosti kreatinina v krvi.

### **Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih**

- *neznana pogostnost*: primarna disfunkcija presadka po presaditvi srca (glejte poglavje 4.4).

### **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

- *neznana pogostnost*: granulom, vključno z granulomom kostnega mozga.

#### 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 akutnem prekomernem odmerjanju pri peroralni uporabi amjodarona ni veliko. Znanih je 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. FARMAKOLOŠKI PODATKI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antiaritmiki skupine III, oznaka ATC: C01BD01

#### Antiaritmične lastnosti:

- podaljšanje 3. faze akcijskega potenciala v miokardnem vlaknu, predvsem zaradi zmanjšanja toka kalijevih ionov (skupina III po Vaughan-Williamsovi klasifikaciji); to podaljšanje ni povezano s srčno frekvenco
- zmanjšan avtomatizem sinusnega vozla, ki povzroči bradikardijo, pri kateri uporaba atropina ni učinkovita
- nekompetitivno zaviranje adrenergičnih receptorjev alfa in beta

- upočasnitev sinoatrijskega, atrijskega in nodalnega prevajanja, ki je izrazitejša pri veliki srčni frekvenci
- sprememb pri intraventrikularnem prevajanju ni
- podaljšanje refraktarne faze in zmanjšanje vzdražnosti srčne mišice na preddvorni, nodalni in prekatni ravni
- upočasnitev prevajanja in podaljšanje refraktarnih faz v akcesornih atrioventrikularnih poteh

#### Antiishemične lastnosti:

- zmerno zmanjšanje perifernega upora in srčne frekvence, zaradi česar se zmanjša poraba kisika
- nekompetitivne lastnosti antagonistov adrenergičnih receptorjev alfa in beta
- zvečanje koronarnega pretoka zaradi neposrednega vpliva na gladke mišične celice miokardnih arterij
- vzdrževanje minutnega srčnega volumna zaradi zmanjšanja aortnega tlaka in perifernega upora

#### Druge:

- večjega negativnega inotropnega učinka ni

#### *Pediatrična populacija*

Kontroliranih študij pri pediatričnih bolnikih niso izvedli.

V objavljenih študijah so varnost amjodarona 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**

#### *Absorpcija:*

Amjodaron se po peroralni uporabi absorbira počasi in v različni meri.

#### *Porazdelitev:*

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

#### *Biotransformacija:*

Amjodaron se metabolizira pretežno s CYP3A4 in CYP2C8.

Amjodaron in njegov metabolit desetilamjodaron *in vitro* inhibira CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 in 2C8. Amjodaron in desethylamjodarone 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 opažali 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 desetilamjodaron se izločata v materinem mleku.

V 2-letni študiji kancerogenosti na podganah je amjodaron v klinično pomembni izpostavljenosti pri obeh spolih povzročil porast ščitničnih folikularnih tumorjev (adenomov in/ali karcinomov). Glede na to, da so bili izsledki o mutagenosti negativni, je mehanizem indukcije tovrstnih tumorjev domnevno epigenetski, ne genotoksičen. Pri miših niso opažali karcinomov, zabeležili pa so od odmerka odvisno ščitnično folikularno hiperplazijo. Ti vplivi na ščitnico pri podganah in miših so najverjetneje posledica vpliva amjodarona na sintezo in/ali sproščanje ščitničnih hormonov. Pomen teh izsledkov za človeka je majhen.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

- laktoza monohidrat,
- koruzni škrob,
- povidon (E1201),
- koloidni brezvodni silicijev dioksid,
- magnezijev stearat (E470b).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti zdravila**

3 leta

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

Shranjujte pri temperaturi do 30° C.  
Shranjujte nedosegljivo otrokom.

#### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Škatla s 30 tabletami (2 x 15 tablet v pretisnem omotu)

Škatla s 60 tabletami (4 x 15 tablet v pretisnem omotu)

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

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

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

### **8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/99/00421/001-002

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

Datum prve odobritve: 29.11.1999

Datum zadnjega podaljšanja: 08.09.2010

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

15. 6. 2023