

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Cordarone 50 mg/ml raztopina za injiciranje ali infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 50 mg amjodaronijevega klorida kar ustreza 47,3 mg amjodarona in 20 mg benzilalkohola.

3 ml raztopine (ena ampula) vsebuje 150 mg amjodaronijevega klorida kar ustreza 142 mg amjodarona in 60 mg benzilalkohola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje ali infundiranje

Bistra, blede rumena raztopina, praktično brez delcev, v suspenziji.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje je treba začeti in običajno spremljati le pod nadzorom bolnišničnega osebja ali specialista. Zdravilo Cordarone se v intravenski obliki uporablja, kadar je potreben hiter odziv ali kadar peroralna uporaba ni možna. 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:

- nadprekatnih motenj srčnega ritma z veliko prekatno frekvenco
- tahikardije, združene s sindromom Wolff-Parkinson-White (WPW)
- dokazanih simptomatskih motenj prekatnega ritma.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

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

Zdravilo Cordarone se lahko uporabi pred elektrokonverzijo.

Intravenska infuzija

- Začetni odmerek: Običajni odmerek je 5 mg/kg telesne mase, ki se daje v 250 ml glukoze koncentracije 50 mg/ml 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 postopno zmanjšuje. Za vzdrževanje učinka je zato treba nastaviti infuzijo.
- Vzdrževalni odmerek: 10 do 20 mg/kg /24 ur (običajno 600 do 800 mg/24 ur in do 1200 mg/24 ur) v 250 ml glukoze koncentracije 50 mg/ml – nekaj dni; prvi dan infundiranja vzdrževalnega odmerka začne bolnik zdravilo jemati tudi peroralno.

Intravenska injekcija (glejte poglavje 4.4)

Odmerek 5 mg/kg telesne mase je treba injicirati najmanj tri 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).

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-desetilamjodarona (DEA). Okvara ledvic ne vpliva na farmakokinetiko amjodarona. Po enkratnem odmerku intravenskega amjodarona pri bolnikih s cirozo, so ugotovili bistveno nižje vrednosti C_{max} 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 ($t_{1/2}$) 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 ($t_{1/2}$) 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 smiselni skrbni klinični nadzor.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost amjodarona pri otrocih nista bili 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 Cordarone v obliki raztopine za injiciranje ali infundiranje je nato treba opustiti postopoma.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na jod ali amjodaron ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1; 3 ml raztopine (150 mg amjodaronijevega klorida) vsebuje 56 mg joda
- sinusna bradikardija, sinoatrijski blok in bolezen sinusnega vozla (nevarnost sinusnega zastoja),
- atrioventrikularni blok, bi- ali trifascikularne prevodne motnje, razen če ima bolnik delujoč stalni srčni spodbujevalnik ali je v enoti za intenzivno nego in je amjodaron uporabljen ob zaščiti z elektrosistolično stimulacijo.
- odpoved krvnega obtoka, huda arterijska hipotenzija
- 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)
- Intravenska injekcija je kontraindicirana pri bolnikih, ki imajo hipotenzijo, hudo dihalno odpoved, miokardopatijo 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 našteje 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 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.

Pediatrična populacija:

Injekcije amjodarona vsebujejo benzilalkohol (20 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 proaritmичnim učinkom zdravila, naj si bo to povezano s poslabšanjem srčne bolezni ali brez. Proaritmичni 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.

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 opazali življenje ogrožajoče primere bradikardije in srčnega bloka.

Bradikardija se je na splošno pojavila v nekaj urah do nekaj dneh, toda opazali 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.

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), stimulirajočimi odvajali, ki lahko povzročijo hipokaliemijo.

Ampule amjodarona za injiciranje vsebujejo benzilalkohol (glejte poglavje 2). Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije. 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 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 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 (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 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 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.
- 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 kontraindicirana, razen če koristi odtehtajo tveganja.

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

V poglavju 4.8 so neželeni učinki 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

- *neznana pogostnost*: nevtropenija, agranulocitoza.

Bolezni imunskega sistema

- *zelo redki*: anafilaktični šok.
- *neznana pogostnost*: angionevrotični (Quinckejev) edem.

Bolezni endokrinega sistema

- *zelo redki*: sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH).
- *neznana pogostnost*: hipertiroidizem.

Presnovne in prehranske motnje

- *neznana pogostnost*: zmanjšan apetit.

Psihiatrične motnje

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

Bolezni živčevja

- *zelo redki*: benigna intrakranialna hipertenzija (pseudo tumor cerebri), glavobol.
- *neznana pogostnost*: parkinsonizem.

Srčne bolezni

- *pogosti*: bradikardija, praviloma zmerna.
- *zelo redki*: izrazita bradikardija, sinusni zastoj, ki zahteva prekinitev amjodarona, zlasti pri bolnikih z motenim delovanjem sinusnega vozla in/ali starejših bolnikih, pojav aritmije ali njenega poslabšanja, čemur je včasih sledil zastoj srca (glejte poglavji 4.4 in 4.5).
- *neznana pogostnost*: torsade de pointes (glejte poglavji 4.4 in 4.5.1).

Očesne bolezni

- *neznana pogostnost*: optična nevropatija / nevritis, ki lahko napreduje v slepoto.

Žilne bolezni

- *pogosti*: znižanje krvnega tlaka, ki je navadno zmerno in prehodno; po uporabi prevelikega odmerka ali prehitrega injiciranja se lahko pojavi huda hipotenzija ali kolaps.
- *zelo redki*: vročinski oblivi.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

- *zelo redki*: intersticijski pnevmonitis ali fibroza, včasih smrtna (glejte poglavje 4.4), hudi zapleti pri dihanju (akutni respiracijski distress 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.

Bolezni prebavil

- *zelo redki*: slabost.

- *neznana pogostnost*: pankreatitis (akutni).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

- *zelo redki*: 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; akutne motnje pri delovanju jeter z velikimi serumskimi vrednostmi transaminaz in/ali zlatenico, vključno z včasih usodno jetrno odpovedjo (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja

- *pogosti*: ekcem.
- *zelo redki*: potenje.
- *neznana pogostnost*: 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).

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

- *neznana pogostnost*: bolečina v križu.

Motnje reprodukcije in dojk

- *neznana pogostnost*: zmanjšan libido.

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

- *pogosti*: reakcije na mestu injiciranja, npr.: bolečina, eritem, edem, nekroza, ekstravazacija, infiltracija, vnetje, induracija, tromboflebitis, flebitis, celulitis, okužba, spremembe pigmentacije.
- *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

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o prekomernem odmerjanju amjodaron pri njegovi intravenski uporabi ni.

Podatkov o akutnem prekomernem odmerjanju pri peroralni uporabi amjodaron 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 periferne uporabe 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 periferne uporabe

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 placebo (258 bolnikov). Pri 197 bolnikih (39 %), ki so preživel do sprejema v bolnišnico, je amjodaron značilno povečal možnost za uspešno reanimacijo in sprejem v bolnišnico: takšnih je bilo 44 %

bolnikov v skupini z amjodaronom in 34 % bolnikov v skupini s placebom [$p = 0,03$]. Po korekciji za druge neodvisne napovednike izida je bilo korigirano razmerje obojestransko za preživetje do sprejema v

bolnišnico med skupino z amjodaronom in skupino s placebom 1,6 (95 % interval zaupanja od 1,1 do 2,4; $p = 0,02$). V skupini z amjodaronom 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 placebom.

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 amjodaron (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 amjodaronu podoben placebo, ki je vseboval isti vehikel (polisorbat 80). Pri 347 vključenih bolnikih je amjodaron značilno povečal možnost za uspešno reanimacijo in sprejem v bolnišnico: takšnih je bilo 22,8 % bolnikov v skupini z amjodaronom (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 obojestransko za preživetje do sprejema v bolnišnico med prejemniki amjodarona 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 amjodaronom (18,4 %), $p = 0,04$.

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/m²/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/m²/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 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 kopiči meri 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 desethylamjodaron 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 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 opazili 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

- benzilalkohol
- polisorbat 80
- voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Med uporabo medicinske opreme ali naprav, ki vsebujejo mehčalec, kakršen je npr. DEHP (di-2-etilheksilftalat), lahko v prisotnosti amjodarona pride do izpiranja DEHP. Da bi minimalizirali bolnikovo izpostavljenost DEHP, je končno razredčenje amjodarona za infundiranje priporočljivo aplicirati s kompleti, ki ne vsebujejo DEHP.

Zaradi farmacevtskih lastnosti se ne smejo uporabljati koncentracije, manjše od 600 mg/l. Uporabiti se sme samo glukoza koncentracije 50 mg/ml (glejte poglavje 6.6) . Zdravilo se ne sme mešati z drugimi pripravki v infuzijski raztopini.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ampule shranjujte pri temperaturi do 25°C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

škatla s 6 ampulami (z zeleno ali rjavo obrobo na pokrovčku) iz prozornega stekla razreda I.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zaradi farmacevtskih lastnosti se ne smejo uporabljati koncentracije, manjše od 600 mg/l. Uporabiti se sme samo glukoza koncentracije 50 mg/ml (glejte poglavje 6.2).

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/99/00421/003

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