

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CORDALİN 150 mg/3 ml IV Enjeksiyonluk Çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

3 ml'lik steril ampulde;

Amiodaron hidroklorür 150 mg

Yardımcı madde:

Benzil alkol 606 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjektabl çözelti

Soluk sarı berrak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CORDALİN, aşağıdaki ağır ritim bozukluklarının tedavisinde, oral yolla uygulama mümkün olmadığında kullanılmalıdır.

- Hızlı ventriküler ritim ile birlikte atrial aritmi.
- Wolf-Parkinson White sendromuna bağlı taşikardi.
- Tanısı konmuş, semptomatik ventriküler aritmi.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

İntravenöz infüzyon:

Yükleme tedavisi:

Ortalama doz, 250ml %5 dekstroz çözeltisi içinde 5 mg/kg'dır. Bu doz, tercihen "electric syringe" (infüzyon pompası) kullanılarak, 20 dakika-2 saatlik bir zaman dilimi içinde uygulanır ve 24 saatte 2 veya 3 kez tekrarlanır.

Tıbbi ürünün etkisinin kısa süreli olması, infüzyona devam edilmesini gerektirir.

İdame tedavisi:

Birkaç gün süreyle, 250 ml %5 dekstroz çözeltisi içinde 10-20 mg/kg/gün (ortalama 24 saatte 600-800 mg, 24 saate en çok 1200 mg) olarak uygulanır.

Oral tedaviye geçiş:

İnfüzyonun ilk gününden itibaren oral tedaviye başlanır (günde 3 kez 200mg tablet). Bu doz günde 4, hatta 5 tablete kadar artırılabilir. Daha sonra intravenöz uygulama aşamalı olarak

sonlandırılmalıdır.

İntravenöz enjeksiyon:

Doz en az 3 dakikada uygulanan 5mg/kg'dır. Aynı şırınga içinde hiçbir ilaçla karıştırılmamalıdır.

Yalnızca, şoka dirençli ventriküler fibrilasyonun kardiyo-pulmoner resüsitasyonu sınırlı olmak kaydıyla, ilk doz olarak 300 mg (veya 5 mg/kg) amiodaron, 20 ml %5'lik dekstroz solüsyonu içinde seyreltilerek IV bolus enjeksiyon yoluyla uygulanabilir. Ventriküler fibrilasyonun devam etmesi halinde, 150 mg'lık (veya 2,5 mg/kg) ek bir IV dozun uygulanması düşünülebilir.

Uygulama şekli:

Ürünün formülasyonu nedeniyle ilaç, 500 ml içinde 2 ampulden daha düşük derişimde kullanılmamalıdır. Yalnızca izotonik glukoz (dekstroz) çözeltisi kullanılmalıdır. İnfüzyon çözeltisine başka hiçbir ürün eklenmemelidir.

Amiodaron santral venöz yolla uygulanmalıdır.

Geçimsizlik:

PVC malzemeler veya DEHP [di (2-etilhekzil) ftalat] ile plastikleştirilmiş tıbbi araçların kullanımı, amiodaron enjeksiyonluk çözeltinin varlığında DEHP salımına neden olabilir. Hastanın DEHP'ye maruz kalma oranını en aza indirmek için, infüzyon öncesinde, nihai amiodaron seyreltiminin, DEHP içermeyen donanım, -DEHP içermeyen PVC, poliolefinler (polietilen, polipropilen), cam vs. gibi- kullanılarak hazırlanması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

İntravenöz amiodaron uygulamasının ilk 24 saati içinde, akut karaciğer bozuklukları (bazen ölümcül olabilen, ağır hepatoselüler yetmezlik veya karaciğer yetmezliği) veya kronik karaciğer bozuklukları meydana gelebilir. Bu nedenle, eğer transaminazların düzeyi normal aralığın üç katını aşarsa, amiodaron dozunun düşürülmesi veya tedavinin kesilmesi gerekir. (Bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda özel bir doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon:

Amiodaronun pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle pediyatrik hastalarda kullanımı önerilmez. Benzil alkol içerdiğinden yenidoğanlarda, bebeklerde ve 3 yaşa kadar çocuklarda kontrendikedir.

Geriyatrik popülasyon:

CORDALİN özellikle yaşlılarda bazı hastalıklara endike olduğu için, yaşlı hastalarda doz yetişkinlerde uygulanan doz ile aynıdır.

Bütün hastalarda olduğu gibi, minimum etkili dozun kullanılması önem taşır. Bu yaş grubunda doz gereksiniminin farklı olduğuna dair bir bulgu olmamakla beraber, çok yüksek bir doz uygulanması halinde yaşlı hastalar bradikardi ve ileti bozukluklarına daha yatkın hale gelebilirler. Tiroid fonksiyonlarının takibine özel dikkat gösterilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 4.8).

4.3. Kontrendikasyonlar

CORDALİN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Pacemaker kullanılmayan sinoatrial blok veya sinüs bradikardisi olguları;
- Pacemaker kullanılmayan hasta sinüs sendromu (sinüs arresti riski);
- Pacemaker kullanılmayan ağır ventriküler ileti bozuklukları;
- Tiroid hastalıklarında;
- İyoda, amiodarona veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık halleri;
- Hamilelikte (istisnai durumlar dışında, Bkz. Bölüm 4.6);
- Laktasyon (Bkz. Bölüm 4.6 “Laktasyon dönemi”);
- II. veya III. derece kalp bloğu;
- Pacemaker kullanılmayan, bi- veya tri-fasiküler iletim bozuklukları, ya da hasta özel bakım ünitesinde bulunmuyorsa amiodaron elektrosistolik hız denetimi altında kullanılmalıdır;
- Bradikardi nedenli senkoplarda;
- Dolaşım kollapsı;
- Ağır arteriyel hipotansiyon;
- Hipotansiyon, ağır solunum yetmezliği, kardiyomiyopati veya kalp yetmezliği olgularında intravenöz enjeksiyon kullanım (durumun kötüleşmesi olasıdır);
- Benzil alkol içermesi nedeniyle, 3 yaşın altındaki çocuklarda;
- Torsades de Pointes'e neden olan aşağıdaki ilaçlarla kombine kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5):
 - Sınıf I a antiaritmik ajanlar (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid)
 - Sınıf III antiaritmik ajanlar (sotalol, bepridil, dofetilid, ibutilid)
 - Mizolastin, difemanil, vinkamin, bazı nöroleptik ajanlar, sisaprid, eritromisin, pentamidin (parenteral uygulandığında) gibi diğer ilaçlar
 - Sultoprid
 - Sparfloksazin

Bu ilacın aşağıdaki ilaçlarla kombine kullanımı GENEL OLARAK ÖNERİLMEZ (Bkz. Bölüm 4.5):

- Beta-blokerler ve kalp hızını düşüren kalsiyum kanal blokerleri (verapamil, diltiazem),
- Stimüle edici laksatif ajanlar, hipokalemiye neden olabilir ve bu yüzden “Torsades de

pointes” riskini arttırabilir.

- Florokinolonlar
- Halofantrin, moksifloksazin
- Bazı nöroleptikler (tiyridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sülpirid, amisülpirid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol)

Şoka dirençli ventriküler fibrilasyonun kardiyopulmoner resüsitasyon durumunda, yukarıda sayılan kontrendikasyonların hiçbiri geçerli değildir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Ciddi hipertansiyon ve dolaşım kollapsı gibi hemodinamik riskler nedeniyle, doğrudan İ.V. uygulama genellikle tavsiye edilmez; mümkün olduğunca intravenöz infüzyon tercih edilmelidir.
- İntravenöz enjeksiyon çok yavaş yapılsa bile, hipotansiyon, kalp yetmezliği veya ağır solunum yetmezliğini şiddetlendirebilir.
- İntravenöz enjeksiyon sadece acil durumlar için saklanmalı ve alternatif tedaviler yetersiz kaldığı takdirde, koroner yoğun bakım ünitelerinde, sürekli elektrokardiyografik kontrol ve kan basıncı kontrolü altında kullanılmalıdır.
- Ortalama doz 5 mg/kg'dır. Şoka dirençli ventriküler fibrilasyonun kardiyopulmoner resüsitasyon durumu dışında, enjeksiyon süresi asla 3 dakikadan az olmamalıdır. Birinci enjeksiyondan sonra (yalnızca bir ampul uygulanmış olsa bile) 15 dakikadan önce ikinci bir enjeksiyon yapılmamalıdır (geri dönüşümsüz kollaps riski).
- Aynı şırınga içinde hiçbir ilaçla karıştırılmamalıdır. Tedaviye devam edilmesi gerektiğinde intravenöz infüzyona geçilmelidir.
- Tedaviye başlamadan önce EKG ve serumda potasyum ölçümlerinin yapılması önerilmektedir. Tedavi sırasında ise transaminazların izlenmesi, EKG çekilmesi ve kan basıncının ölçülmesi tavsiye edilmektedir.
- Enjektabl amiodaron santral venöz yolla uygulanmalıdır. Periferik venöz yolla uygulama, yüzeysel flebit gibi lokal etkilere neden olabilir. Enjektabl amiodaron, yalnızca infüzyon şeklinde uygulanmalıdır.
- İnfüzyon yoluyla uygulandığında damla büyüklüğünü azaltabilir; gerekirse infüzyon hızında ayarlama yapılmalıdır.
- Hipotansiyon, ağır solunum yetmezliği, dekompanse veya ağır kalp yetmezliği olgularında dikkatli olmak gerekir.
- Amiodaron hidroklorürün intravenöz infüzyon çözeltisine ilavesi damla hacmi azaltır ve bu azalma amiodaronun konsantrasyonu arttıkça fazlalaşır. Damla hacmindeki azalma standart intravenöz formülasyonuna ilave edilen Tween 80 (polisorbata 80)'in yüzeysel basıncını azaltması sebebi ile meydana gelmektedir. Damla hacmindeki değişiklikler için amiodaron hidroklorür alınma oranının azalmasına sebep olan damla hacminde değişiklik yapılmasına müsaade edilmelidir.

Kardiyak bozukluklar

Yaşlı hastalarda kalp hızını belirgin bir şekilde azaltabilir.

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

Amiodaron güçlü bir CYP enzim inhibitörüdür. Dolayısıyla bazı ilaçların serum konsantrasyonlarının artmasına yol açabilir.

QT aralığında uzama, amiodaronun farmakolojik özelliklerinin bir sonucudur. Bu nedenle ilaç, tanısı konmuş veya şüpheli konjenital uzun QT sendromu ve Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

CORDALİN, EKG değişikliklerine yol açabilir. Bu “amiodaronik” değişiklik, repolarizasyonun uzamasına bağlı olarak QT aralığında uzamaya neden olur. Buna eşlik eden U dalgaları ve deforme olmuş T dalgaları görülebilir; bu amiodaronun terapötik etkisinin bir belirtisi olup, toksisite değildir.

2. veya 3. derece A-V blok, sinoatrial blok veya bifasiküler blok gelişmesi durumunda tedavi kesilmelidir. 1. derece atriyoventriküler blok gelişmesi yakın takip gerektirir.

Yeni aritmilerin başlaması veya tedavi edilen aritmilerin kötüleşmesi, bazen ölümlerle sonuçlanması rapor edilmiştir. İlacın etkisiz olmasıyla, bir proaritmik etkinin olmasının birbirinden ayırt edilmesi güçtür; ancak bu durumun kalple ilgili mevcut durumun kötüleşmesiyle ilgili olup olmadığının anlaşılması önem taşır. Diğer antiaritmik ajanlara kıyasla, amiodaron ile daha seyrek olarak proaritmik etki bildirilmiştir ve genellikle ilaç etkileşimleri ve/veya elektrolit bozuklukları gibi QT aralığında uzama faktörleri bağlamında meydana gelmektedir. (Bkz. Bölüm 4.5). QT aralığındaki uzamaya rağmen, amiodaron düşük torsadojenik aktivite göstermektedir.

Şiddetli bradikardi (Bkz. Bölüm 4.5)

Amiodaron sofosbuvir ya da daklatasvir, simeprevir ya da ledipasvir gibi diğer hepatit C virüsüne (HCV) doğrudan etkili antivirallerle (DAA) kombinasyon halinde kullanıldığında şiddetli ve yaşamı tehdit eden bradikardi ve kalp bloğu olguları gözlenmiştir. Bu nedenle bu ilaçların amiodaron ile birlikte kullanımını önerilmez.

Eğer eş zamanlı kullanım kaçınılmaz ise diğer DAA ile kombinasyonu halinde sofosbuvir başlanırken hastalar yakından izlenmelidir. Bradikardi riskinin yüksek olduğu saptanan hastalar, eş zamanlı sofosbuvir tedavisi başladıktan sonra en az 48 saat uygun bir klinik ortamda sürekli izlenmelidir.

Amiodaronun yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle amiodaron tedavisini birkaç ay içinde kesmiş olan hastalar da diğer DAA ile kombinasyonu halinde sofosbuvir başlanırken uygun biçimde izlenmelidir.

Bu hepatit C ilaçlarını amiodaron ile birlikte kullanan hastalar, kalp hızını azaltan başka eş zamanlı ilaç olsun ya da olmasın, bradikardi ve kalp bloğu semptomları konusunda ve bu semptomlar ortaya çıktığında hemen doktora başvurmaları konusunda uyarılmalıdır.

Nöromusküler bozukluklar

Amiodaron periferik sensoriyomotor nöropati ve/veya miyopatiye yol açabilir. Amiodaron tedavisi sonlandırıldıktan sonraki birkaç ay içinde genellikle düzelir, ancak bazen tam düzelme görülmeyebilir.

Göz bozuklukları (Bkz. Bölüm 4.8)

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

Pulmoner bozukluklar

Tek başına veya genel durum bozukluğuyla birlikte dispne veya kuru öksürük başlaması, pulmoner toksisite olasılığını düşündürmeli ve akciğer grafisi çekilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8). İntravenöz amiodaron ile çok seyrek olarak interstisyel pnömoni vakaları bildirilmiştir. Bu teşhisten şüphelenildiğinde, genel sağlık durumunda bozulmayla (halsizlik, kilo kaybı, ateş) birlikte ya da izole olarak efor dispnesi gelişen hastalarda bir göğüs röntgeni çekilmesi gerekir. Amiodaronun erken dönemde kesilmesi durumunda interstisyel pnömoni genellikle geri dönüşlü olduğundan; böyle bir durumda amiodaron tedavisinin yeniden değerlendirilmesi gerekir ve kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir (Klinik belirtiler genellikle 3-4 hafta içinde iyileşmektedir, arkasından daha yavaş olarak, radyolojik iyileşme olmakta ve akciğer fonksiyon testlerinde düzelme birkaç ay içinde gerçekleşmektedir). Bazı hastalarda tedavinin kesilmesine rağmen kötüleşme görülebilir. Ölümle sonlanabilen akciğer toksisitesi olguları bildirilmiştir.

Bazen öldürücü olabilen, ağır solunum komplikasyonu olguları çok seyrek olarak gözlenmiştir ve genellikle cerrahi girişimden hemen sonraki dönemde meydana gelmiştir (erişkinde akut solunum sıkıntısı sendromu); bu durum yüksek bir oksijen konsantrasyonu muhtemel bir etkileşim nedeniyle gelişmiş olabilir, bu nedenle böyle hastalara suni solunum uygulanırken, hastaların dikkatle gözlenmesi önerilir (Bkz. bölüm 4.5 ve 4.8).

Karaciğer bozuklukları

Amiodarona başlandığı anda ve tedavi süresince düzenli olarak karaciğer fonksiyon testlerinin

(transaminazlar) yakın takibi önerilmektedir. Oral ve intravenöz formlarıyla ve IV amiodaron uygulamasının ilk 24 saati içinde, akut karaciğer bozuklukları (bazen ölümcül olabilen, ağır hepatoselüler yetmezlik veya karaciğer yetmezliği) veya kronik karaciğer bozuklukları meydana gelebilir. Bu nedenle, eğer transaminazların düzeyi normal aralığın üç katını aşarsa, amiodaron dozunun düşürülmesi veya tedavinin kesilmesi gerekir.

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

Şiddetli büllöz reaksiyonlar

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

İlaç etkileşimleri

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

Flekainid amiodaron ile birlikte kullanıldığında artmış plazma seviyeleri bildirilmiştir. Buna göre flekainid dozu azaltılmalı ve hasta yakından takip edilmelidir.

İzleme

Elektrolit dengesi bozuklukları, özellikle hipokalemi: Proaritmik etki başlangıcını destekleyebileceğinden, hipokaleminin eşlik edebileceği durumlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Hipokalemi amiodaron uygulamasından önce düzeltilmelidir.

Amiodaronun neden olabileceği karaciğer hasarının saptanması için, karaciğer fonksiyonunun (transaminaz düzeylerinin) amiodaron tedavisine başlar başlamaz ve tedavi süresince düzenli olarak, yakından takip edilmesi önerilir. (Bkz. Bölüm 4.8). Oral ve intravenöz formlarla tedavi sırasında ve IV amiodaron uygulamasını takiben ilk 24 saat içinde, akut karaciğer bozuklukları (ağır hepatoselüler yetmezlik veya bazen fatal olabilen karaciğer yetmezliği de dahil olmak üzere) ve kronik karaciğer bozuklukları ortaya çıkabilir. Bu durumda amiodaron dozu azaltılmalı veya transaminaz düzeylerinin normalin üç katını aşması halinde, tedavi kesilmelidir.

Amiodaron hipotiroidizm veya hipertiroidizme neden olabileceği için; özellikle kişisel öyküsünde tiroid bozuklukları bulunan hastalarda, amiodaron tedavisine başlamadan önce klinik ve biyolojik (usTSH) takip önerilmektedir. Bu takibin hem tedavi sırasında hem tedavi sonlandırıldıktan sonraki birkaç ay boyunca sürdürülmesi gerekir. Tiroid disfonksiyonundan

şüphelenildiğinde, serumda aşırı-duyarlı TSH (usTSH) seviyesi ölçülmelidir. Bu takibin hem tedavi sırasında hem tedavi sonlandırıldıktan sonraki birkaç ay boyunca sürdürülmesi gerekir. Tiroid disfonksiyonundan şüphelenildiğinde, serumda aşırı-duyarlı TSH (usTSH) seviyesi ölçülmelidir.

Özellikle, kronik olarak antiaritmik ilaç kullanımı bağlamında; pacemaker veya implante edilebilir kardiyoverter defibrilatörün hız ayarlama eşiğinde ve/veya ventriküler defibrilasyonda artış olduğu bildirilen olgular bulunmaktadır; bu durum potansiyel olarak ilacın etkililiğine tesir yapmaktadır. Bu nedenle, amiodaron tedavisi öncesinde ve tedavi sırasında bu tip cihazların işlevlerinin yerinde olduğunun tekrar teyit edilmesi önerilmektedir.

Pediyatrik hastalar:

Amiodaronun pediyatrik hastalardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Benzil alkol içermesi nedeniyle, 3 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda kullanımı önerilmez.

Anestezi

Cerrahi girişim öncesinde, anestezi hastasının amiodaron ile tedavi edildiği konusunda uyarılmalıdır.

Amiodaron ile kronik tedavi, yan etkiler bakımından, genel veya lokal anesteziğin hemodinamik risklerinin artmasına neden olabilir. Bunlar özellikle bradikardik ve hipotansif etkiler, azalmış kardiyak output ve ileti bozukluklarıyla ilgili yan etkilerdir.

Kalp nakli sonrası Primer Greft Disfonksiyonu (PGD)

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

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

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

COR DALİN, her bir ml'sinde 20 mg olmak üzere bir ampulde toplam 60 mg benzil alkol içerir. Prematüre bebekler ve yeni doğanlara uygulanmaması gerekir (Bkz. Bölüm 4.3).

Bebeklerde ve 3 yaşına kadar olan çocuklarda toksik reaksiyonlara ve alerjik reaksiyonlara sebebiyet verebilir. Bu koruyucu maddeyi içeren intravenöz solüsyonları uygulanmasını takiben, yenidoğanlarda (1 aylıktan küçük çocuklarda) ölümcül "gasping sendromu" olguları rapor edilmiştir. Gasping sendromunun başlangıcında hipotansiyon, bradikardi ve kardiyovasküler kolaps gibi dikkat çekici semptomlar görülebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Birçok antiaritmik ilaç kalbin otomatizmasını, ileti sistemini ve kontraktilitesini deprese edebilir.

Farklı sınıflardan antiaritmiklerin kombinasyonu faydalı bir terapötik etki sağlayabilir, ancak, genellikle ÇOK DİKKAT gerektirir; bu durumda yakın klinik izlem ve EKG monitorizasyonu şarttır. Torsades de pointes'e neden olan (amiodaron gibi) antiaritmiklerin kombine kullanımı KONTRENDİKEDİR.

Aynı sınıftan antiaritmiklerin kombinasyonu, bazı istisnai durumlar dışında, kardiyak yan etki riskinin artması nedeniyle ÖNERİLMEZ. Negatif inotropik, bradikardik ve/veya atriyoventriküler iletiyi yavaşlatıcı etkileri bulunan ilaçlarla kombine kullanım da DİKKAT gerektirir; bu durumda yakın klinik izlem ve EKG monitorizasyonu yapılmalıdır.

Amiodaronun yarı ömrü uzun olduğundan, amiodaron tedavisi kesildikten aylar sonra bile ilaç etkileşimleri görülebilir.

Kombinasyonu kontrendike olanlar:

- Torsades de pointes'e neden olan ilaçlar:
 - Sınıf Ia antiaritmikler (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
 - Sınıf III antiaritmikler (dofetilid, ibutilid, sotalol, bretilyum),
 - Diğer ilaçlar: Bepridil, sisaprid, difemanil, IV eritromisin, mizolastin, IV vinkamin, ko-trimoksazol veya pentamidin enjeksiyon
 - Sultoprid
 - Bazı antipsikotikler; klorpromazin, tiyoridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisülpirid ve sertindol
 - Lityum ve doksepin, maprotilin, amitriptilin gibi trisiklik antidepressanlar
 - Terfenadin, astemizol, mizolastin gibi bazı antihistaminler
 - Kinin, meflokin, klorokin, halofantrin gibi malarya ilaçları
 - Moksifloksasin
- Sparfloksazin
QT aralığında uzama nedeniyle Torsades de pointes riski artar (elektrofizyolojik additif etkiler nedeniyle)

Kombinasyonu önerilmeyenler:

- Torsades de pointes'e neden olan nöroleptikler:
Bazı fenotiyazin nöroleptikler (siyamemazin, levomepromazin, trifluoperazin), benzamid nöroleptikler (sülpirid, tiaprid), bütirofenon nöroleptikler (droperidol) ile ventriküler aritmi ve özellikle de Torsades de pointes riski artar.
- Stimüle edici laksatif ajanlar hipokalemiye neden olabilirler ve bu yüzden "Torsades de Pointes" riskini arttırabilirler.

- Enjektabl diltiazem:
Bradikardi ve atriyoventriküler blok riski mevcuttur. Eğer bu kombinasyonun verilmesi gerekiyorsa, devamlı klinik izlem ve EKG monitorizasyonu yapılması önerilmektedir.
- Beta-blokerler (sotalol ve esmolol dışındakiler)
Kontraktilite, otomatizma ve ileti bozuklukları ortaya çıkabilir (kompansatuar sempatik mekanizmaların baskılanması nedeniyle).
- Florokinolonlar:
Florokinolonlarla birlikte amiodaron kullanan hastalarda, Torsades de pointes 'in eşlik ettiği veya etmediği QT aralığı uzaması nadiren bildirilmiştir. Amiodaron tedavisi alan hastalarda, florokinolonların kullanımından kaçınılmalıdır.

Dikkatle kullanılması gereken kombinasyonlar:

- QT aralığını uzatan ilaçlar
Torsades de pointes riski artabileceğinden, amiodaronun QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlarla birlikte kullanımına ancak her hasta için potansiyel risk ve yararlar dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra karar verilmeli ve hastalar QT uzaması açısından izlenmelidir.
- Genel anestezipler
Genel anestezi uygulanan hastalarda ciddi olabilen komplikasyonlar bildirilmiştir: bradikardi (atropine cevap vermeyen), hipotansiyon, ileti bozuklukları, kardiyak output azalması.
Çok nadiren, bazen ölümlü sonlanabilen ciddi solunum komplikasyonları (erişkinin akut solunum sıkıntısı sendromu), genellikle cerrahi girişimin hemen sonrasında gözlenmiştir. Bu durum, yüksek oksijen konsantrasyonu ile etkileşimin bir sonucu olabilir.
- P-gp substratları
Amiodaron bir P-gp inhibitörüdür. P-gp substratlarıyla birlikte kullanımının, maruziyette artışa neden olması beklenir.
 - Dabigatran: Kanama riski nedeniyle, amiodaronun dabigatranla birlikte kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Dabigatran dozunun ürün bilgisine uygun olarak ayarlanması gerekebilir.
- Oral antikoagülanlar:
Antikoagülan etki ve hemorajik risk artar.
Protrombin düzeyi ve INR daha sık kontrol edilmelidir. Oral antikoagülan dozu, amiodaron tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonra ayarlanmalıdır.

- Sitokrom P450 3A4 sistemiyle metabolize edilen ilaçlar:
Bu gibi ilaçların, bir CYP 3A4 inhibitörü olan amiodaron ile birlikte uygulanması; bu ilaçların plazma konsantrasyonlarının yükselmesine ve dolayısıyla toksisitelerinin artmasına neden olabilir:
 - Fentanil: Amiodaron ile kombine edilmesi, fentanilin farmakolojik etkilerini güçlendirerek, toksisite riskini arttırabilir.
 - Statinler: Amiodaron ile birlikte CYP 3A4 tarafından metabolize edilen simvastatin, atorvastatin ve lovastatin gibi statinlerin birlikte kullanılması kas toksisitesi (örn. rabdomyoliz) riskini arttırır.
 - Amiodaron ile birlikte CYP 3A4 tarafından metabolize edilmeyen bir statin kullanılması önerilir.
 - CYP 3A4 tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar: lidokain, takrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin, kolşisin
 - Flekainid: Flekainid esas olarak CYP 2D6 tarafından metabolize olur, bu enzimin inhibe edilmesi sonucu amiodaron, flekainidin plazma seviyelerini artırabilir; dolayısıyla flekainid dozunun %50 azaltılması ve hastanın yan etkiler için yakından takip edilmesi tavsiye edilir.

Diğer CYP 450 izoenzim substratları ile etkileşimler: İn vitro çalışmalar ayrıca; amiodaronun CYP1A2, CYP2C19 ve CYP 2D6'yı da ana metabolitleri aracılığı ile inhibe ettiğini göstermiştir. Birlikte uygulandığında, amiodaronun, metabolizması CYP1A2, CYP2C19 ve CYP 2D6'ya bağlı olan ilaçların plazma konsantrasyonlarını yükseltmesi beklenmektedir.

- Siklosporin
Dolaşan siklosporin düzeyleri, ilacın hepatic metabolizmasının azalmasına bağlı olarak artar; nefrotoksik etki riski söz konusudur. Dozunun ayarlanması gereklidir.
Kan siklosporin derişimlerinin ölçümü, böbrek fonksiyonlarının takibi ve amiodaron tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonra doz ayarlaması yapılması gereklidir.
- Oral diltiazem
Özellikle yaşlılarda, bradikardi ve atriyoventriküler blok riski mevcuttur.
Klinik takip ve elektrokardiyografik monitorizasyon yapılmalıdır.
- Kalp glikozidleri
Otomatizma depresyonu (aşırı bradikardi) ve atriyoventriküler ileti bozuklukları görülebilir. Digoksin kullanılması halinde, digoksin klerensinin azalmasına bağlı olarak plazma digoksin düzeyinde artış gözlenebilir. Kalp hızı ve atriyoventriküler ileti üzerinde sinerjistik bir etki de görülebilir.
Klinik izlem ve EKG monitorizasyonu yapılmalı; gerekirse kan digoksin düzeyleri ölçülerek, digoksin dozu ayarlanmalıdır.

- Esmolol
Kontraktilite, otomatizma ve ileti bozuklukları ortaya çıkabilir (kompansatuar sempatik mekanizmaların baskılanması nedeniyle).
Klinik ve elektrokardiyografik monitorizasyon yapılmalıdır.
- Hipokalemi veya hipomagnezemiye neden olan ilaçlar
Potasyumu düşüren diüretikler (tek başına veya kombine olarak), uyarıcı laksatifler, sistemik kortikosteroidler, tetrakosaktid, amfoterisin B (IV)
Ventriküler aritmi ve özellikle de Torsades de pointes riski artar (hipokalemi ve/veya hipomagnezemi predispozan bir faktördür). Diğer tür laksatifler kullanılmalıdır.
Klinik takip ve elektrokardiyografik monitorizasyon yapılmalıdır. Torsades de pointes ortaya çıkması halinde antiaritmik ajanlar verilmemelidir; kardiyak pacing başlatılabilir ve IV magnezyum kullanılabilir.
- Greyfurt suyu:
Greyfurt suyu sitokrom P450 3A4'ü inhibe eder ve amiodaronun plazma konsantrasyonunu yükseltebilir. Oral amiodaron kullanımı esnasında greyfurt suyu tüketiminden kaçınılmalıdır.
- Fenitoin:
Plazma fenitoin düzeylerinde yükselme ve buna eşlik eden özellikle nörolojik tipte doz aşımı belirtileri görülebilir (fenitoinin hepatik metabolizmasının azalması nedeniyle).
Klinik takip yapılmalı, fenitoinin plazma derişimleri kontrol edilmeli ve gerekirse, ilacın dozu ayarlanmalıdır.
- Bradikardik ilaçlar:
Bradikardik kalsiyum kanal blokerleri (diltiazem, verapamil), beta- blokerler (sotalol hariç), klonidin; guanfasin, kalp glikozidleri; antikolinesteraz ilaçlar (donezepil, galantamin, rivastigmin, takrin, ambemonyum, piridostigmin, neostigmin).
Ventriküler aritmi ve özellikle de Torsades de pointes riski artar.
Elektrokardiyografik ve klinik monitorizasyon yapılmalıdır.
- Simvastatin:
Rabdomiyolizis gibi, doza bağımlı yan etkilerin riski artar (kolesterol düşürücü ilacın hepatik metabolizmasının azalması nedeniyle).
Simvastatin uygulanırken, 20 mg/gün dozu aşılmamalıdır.
Bu dozla terapötik etkinlik elde edilemiyorsa, bu tür etkileşimi bulunmayan başka bir statin kullanılmalıdır.
- Amiodaron ve sofosbuvirin diğer HCV doğrudan etkili antiviral ilaçlarla (daklatasvir, simeprevir ya da ledipasvir gibi) birlikte kullanımı ciddi ve yaşamı tehdit eden semptomatik bradikardiye yol açabilir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez. Eğer eş

zamanlı kullanım kaçınılmaz ise kardiyak izlem önerilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda amiodaronun etkililiği ve güvenliliği gösterilmemiştir. Bu nedenle çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar uygun bir doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Amiodaronun, insanda gebelikte kullanımı ve olası toksisitesi konusunda yeterli veri bulunmamaktadır.

Bununla birlikte, fetusun tiroid bezi üstündeki etkileri göz önüne alındığında, sağlayacağı yarar risklerinden fazla olmadığı müddetçe; amiodaron hamilelik sırasında kontrendikedir.

Fetal tiroid bezi, son adet döneminden 14. hafta sonra iyot bağlamaya başladığından, ilacın bu dönemden önce uygulanması halinde fetal tiroid bezi üzerinde herhangi bir etki oluşturması beklenmez.

Bu dönemden sonra ilacın kullanımına bağlı aşırı iyot yüklenmesi, fetusta biyolojik veya hatta klinik (guatr) hipotiroidizme neden olabilir.

CORDALİN anneye sağlayacağı yarar fetusta yaratacağı zarardan daha fazla olmadığı sürece gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Amiodaron ve metaboliti, iyotla beraber, anne sütüne maternal plazmadan daha yüksek derişimlerde geçer. Yenidoğanda hipotiroidizm riski nedeniyle, bu ilaçla tedavi sırasında emzirme kontrendikedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Amiodaronun erkek ve dişi sıçanlara 90 mg/kg/gün dozlarında uygulandığı fertilite çalışmalarında, fertilitede azalma görülmüştür. Amiodaronun teratojenik bir etkisi yoktur. Amiodaron ve desetilamiodaron anne sütüne geçer.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Amiodaron ile ilgili güvenlik verilerine göre, amiodaronun araç veya makine kullanımı

becerilerini bozduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

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

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor : Nötropeni, agranülositoz
Kemik iliği granülomu

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Anafilaktik şok
Bilinmiyor: Anjiyonötik ödem (Quincke ödemi)

Endokrin hastalıklar:

Çok seyrek : Uygunsuz antidiüretik hormon sekresyon sendromu

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor : İştah azalması
Bilinmiyor : Hipertiroidizm

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor : Konfüzyonel durum/deliryum
Halüsinasyon

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok seyrek : İyi huylu intrakranyal hipertansiyon (psödötümör serebri)
Baş ağrısı
Bilinmiyor : Parkinsonizm

Göz hastalıkları:

Bilinmiyor : Körlük gelişebilen optik nöropati/nörit (Bkz. Bölüm 4.4).

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın : Genellikle orta şiddette bradikardi
Çok seyrek : Bazen kardiyak arrestin takip ettiği aritmi başlaması veya var olan aritminin kötüleşmesi
Özellikle yaşlılarda ve/veya sinüs düğümü disfonksiyonu olan hastalarda amiodaron kullanımının bırakılmasını gerektirecek şekilde belirgin

bradikardi ve sinüs arresti (Bkz. Bölüm 4.4. ve 4.5)
Torsades de pointes

Vasküler hastalıklar:

Yaygın : Kan basıncında orta dereceli ve geçici düşüş
Aşırı hızlı uygulamadan sonra veya doz aşımına bağlı ağır hipotansiyon
veya dolaşım kollapsı vakaları.
Çok seyrek : Sıcak basması

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Çok seyrek : İnterstisyel pnömonit veya bazen ölümcül olabilen fibrozis (Bkz. Bölüm 4.4)
Bazen ölümcül olabilen şiddetli solunum komplikasyonları (erişkinde akut solunum sıkıntısı sendromu) (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)
Özellikle astımlılarda, ağır solunum yetmezliği durumunda bronkospazm ve/veya apne.

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok seyrek : Bulantı
Bilinmiyor : Pankreatit/akut pankreatit

Hepato- bilier hastalıklar:

Çok seyrek : Transaminaz düzeylerinde, dozun azaltılmasıyla, hatta kendiliğinden gerileyebilen, genellikle orta dereceli (normalin 1,5-3 katı) yükselme
Yükselmiş serum transaminaz seviyeleri ve/veya karaciğer yetmezliği içeren sarılıkla birlikte görülen, bazen fatal olabilen ve tedavinin kesilmesini gerektiren, akut hepatopati (Bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın : Egzema
Çok seyrek : Terleme
Bilinmiyor : Ürtiker
Toksik epidermal nekroliz/Stevens-Johnson sendromu, Büllöz dermatiti içeren bazen ölümcül olabilen şiddetli deri reaksiyonları
Eozinofili ve sistematik semptomlu ilaç reaksiyonu (DRESS)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Bilinmiyor : Sırt ağrısı

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Seyrekleşen : Serum kreatinin düzeylerinin orta derecede yükseldiği böbrek yetmezliği

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Bilinmiyor : Libido azalması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın:

Enjeksiyon bölgesinde aşağıdakiler gibi reaksiyonlar;

- Ağrı
- Eritem
- Ödem
- Nekroz
- Damar dışına kaçma
- İnfiltrasyon
- İnflamasyon
- Endurasyon
- Tromboflebit, flebit
- Sellülit
- İnfeksiyon
- Renk değişiklikleri

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Bilinmiyor:

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

İntravenöz yolla uygulanan amiodaronun doz aşımı ile ilgili olarak bilgi yoktur. Oral yolla uygulanan amiodaronun akut doz aşımı ile ilgili çok az bilgi vardır. Birkaç vakada sinüs bradikardisi, kalp bloğu, ventriküler aritmi –özellikle de Torsades de pointes-, dolaşım yetmezliği ve karaciğer bozukluğu bildirilmiştir.

Doz aşımı halinde, genel destekleyici önlemlere ek olarak semptomatik tedavi yapılmalıdır. Hasta monitorize edilmelidir; bradikardi gelişmesi halinde beta-adrenerjik stimülanlar veya glukagon verilebilir. Kendiliğinden düzelen ventriküler taşikardi atakları da ortaya çıkabilir. Amiodaronun farmakokinetik özellikleri nedeniyle, hasta yeterince uzun süre takip edilmeli ve özellikle kardiyak fonksiyonlar açısından izlenmelidir.

Amiodaron ve metabolitleri diyalizle vücuttan atılamaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiaritmikler: Sınıf III

ATC kodu: C01BD01

Amiodaron, kalp kası liflerinde aksiyon potansiyelinin 3. fazını uzatır, yükselme fazının hızını veya yüksekliğini değiştirmez (Vaughan Williams Sınıf III). Amiodaron ile aksiyon potansiyelinin yalnızca 3. fazının uzamasının nedeni, sodyum veya kalsiyum dışı akımlarında hiçbir değişiklik olmaksızın, sadece potasyum akımının yavaşlamasındandır. Amiodaron kalpteki katekolaminlerin metabolik ve biyokimyasal etkilerini ve Na⁺ ve K⁺ ile aktive edilmiş ATPaz'ı inhibe eder.

Bradikardi yapıcı etkisi sinüs otomatisitesinin azaltılmasına bağlıdır; bu etki atropin ile antagonize edilmez.

Non-kompetitif alfa ve beta antiadrenerjik reseptörler üzerinde etkisi vardır.

Sinoatriyal, atriyal ve nodal iletide yavaşlamaya yol açar. Bu ileti kalp atım hızına bağlı olarak artar.

İntraventriküler iletide değişiklik oluşturmaz.

Refrakter periyotta uzamaya ve atrial, nodal ve ventriküler düzeylerde miyokardın eksitabilitesinde azalmaya yol açar.

Atrioventriküler yan yollarda refrakter periyodu uzatır ve iletiyi yavaşlatır.

Negatif inotropik etkisi yoktur.

Ayrıca, kardiyopulmoner resüsitasyonda amiodaron kullanımını için:

Şoka (defibrilatöre) dirençli ventriküler fibrilasyon nedeniyle hastane dışında kardiyak arrest ortaya çıkan hastalarda IV amiodaronun güvenliliği ve etkililiği, iki çift-kör çalışmada değerlendirilmiştir: ARREST çalışması (amiodaron-plasebo karşılaştırması) ve ALIVE çalışması (amiodaron-lidokain karşılaştırması). Her iki çalışmanın da birincil sonlanım noktası, hastaneye ulaşınca kadar sağkalımdır.

ARREST çalışmasında, hastane dışında ventriküler fibrilasyona bağlı kardiyak arrest gelişen veya üç veya daha fazla defibrilasyon şokuna ve epinefrine dirençli, nabız alınamayan ventriküler taşikardisi olan 504 hasta, 20 ml %5'lik dekstroz içinde seyreltilmiş 300 mg amiodaronun periferik bir vane hızla enjeksiyonu (246 hasta) veya plasebo (258 hasta) uygulanacak şekilde randomize edilmiştir. Amiodaron, hastaneye ulaşınca kadar sağ kalan 197 hastada (%39), resüsite edilme ve hastaneye ulaşma şansını anlamlı düzeyde yükseltmiştir: amiodaron grubunda %44, plasebo grubunda %34 [p=0.03]. Hastalığın gidişini belirleyen diğer bağımsız faktörler düzeltildikten sonra, hastaneye ulaşana kadar sağkalım için düzeltilmiş Odds oranı, amiodaron grubunda plasebo grubuna kıyasla 1.6 olarak bulunmuştur (%95 güven aralığı 1.1-2.4; p=0.02). Amiodaron grubunda, plasebo grubuna kıyasla daha fazla hastada hipotansiyon (%59'a karşılık %25; p=0.04) veya bradikardi (%41'e karşılık %25, p=0.004) ortaya çıkmıştır.

ALIVE çalışmasında, üç defibrilasyon şoku, epinefrin ve tekrar bir defibrilasyon şokuna dirençli ventriküler fibrilasyonu bulunan veya başlangıçta başarılı olan defibrilasyon sonrasında ventriküler fibrilasyonu tekrarlayan 347 hasta, amiodaron (30 ml %5 dekstroz içinde, tahmini vücut ağırlığına göre 5 mg/kg dozunda) ve lidokain görünümünde plasebo veya lidokain (10 mg/ml derişiminde, 1.5 mg/kg dozunda) ve amiodaron görünümünde, aynı çözücüyü (polisorbat 80) içeren plasebo uygulanacak şekilde randomize edilmiştir. Amiodaron, çalışmaya alınan 347 hastada, resüsite edilme ve hastaneye ulaşma şansını anlamlı düzeyde yükseltmiştir: amiodaron grubunda %22.8 (180 hastadan 41'i), lidokain grubunda %12 (167 hastadan 20'si) [p=0.009]. Sağkalımı etkileyebilecek diğer faktörlerin düzeltilmesinden sonra, hastaneye ulaşana kadar sağkalım için düzeltilmiş Odds oranı, amiodaron grubunda lidokain grubuna kıyasla 2.49 olarak bulunmuştur (%95 güven aralığı 1.28-4.85; p=0.007). Bradikardi için atropin uygulamasına veya dopaminle presör tedaviye gereksinim duyan veya açık olarak lidokain uygulanan hastaların oranı arasında, her iki tedavi grubunda fark saptanmamıştır.

Başlangıçta çalışma ilacının uygulanmasını takiben yapılan defibrilasyon sonrasında asistol ortaya çıkan hastaların oranı, lidokain grubunda, amiodaron grubuna kıyasla anlamlı düzeyde daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla, %28.9 ve %18.4), p=0.04.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Amiodaron farmakokinetiği alışılmamış, karmaşıktır ve tam olarak açıklanmamıştır.

Emilim:

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

Dağılım:

İlacın etkinliği enjeksiyondan sonra 15 dakikada en üst düzeye çıkar ve takip eden 4 saat içinde düşer.

Amiodaron yüksek oranda (>%95) proteinlere bağlanır.

Amiodaronun örneğin 600 mg/gün gibi yüksek dozları, başlangıçta etkili doku düzeylerine mümkün olduğunca hızlı bir şekilde ulaşılacak şekilde uygulanmalıdır. İlacın yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle, genellikle 200 mg/günlük bir idame dozu, hatta daha düşük dozlar yeterli olur. Doz ayarlamaları arasında yeni dağılım dengesine ulaşılması için yeterli süre beklenmelidir.

Biyotransformasyon:

Ana metaboliti desetilamiodarondur. Amiodaron esas olarak CYP3A4 ve CYP2C8 tarafından metabolize edilir. Amiodaron ve metaboliti desetilamiodaron, *in vitro* ortamda CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 ve 2C8'i inhibe etme

potansiyeline sahiptirler. Amiodaron ve desetilamiodaron, P-gp ve organik katyon taşıyıcı (OCT2) inhibisyonu potansiyeline de sahiptir (bir çalışmada, OCT2 substratı olan kreatininin konsantrasyonunda %1,1 düzeyinde artış saptanmıştır). *In vivo* veriler amiodaronun CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 ve P-gp substratlarıyla etkileşimlerini ortaya koymaktadır.

Eliminasyon:

Böbreklerden atılım minimaldir, başlıca atılım yolu feçesle atılımdır.

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

Çocuklarda yapılmış kontrollü çalışma yoktur. Pediyatrik hastalarla ilgili sınırlı yayımlanmış veride, erişkinlere kıyasla anlamlı bir fark bildirilmemiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tween 80

Benzil alkol

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

PVC malzemeler veya DEHP di(2-etilhekzil) ftalat ile plastikleştirilmiş tıbbi araçların kullanımı, amiodaron enjeksiyonluk çözeltinin varlığında DEHP salımına neden olabilir. Hastanın DEHP'ye maruz kalma oranını en aza indirmek için, infüzyon öncesinde, nihai amiodaron seyreltiminin, DEHP içermeyen kitler kullanılarak hazırlanması önerilir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ışıktan koruyarak saklanmalıdır. Buzdolabına koymayınız ve dondurmuyunuz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Renksiz, 3 ml'lik Tip I cam ampuller 6 ampul içeren karton kutularda (6 x 3 ml) sunulmuştur.

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

Bkz. Bölüm 4.2

Farmasötik özellikleri nedeniyle, 600 mg/litre'den daha düşük derişimde kullanılmamalıdır. Yalnızca %5'lik Dekstroz çözeltisi kullanılmalıdır.

İnfüzyon çözeltisine başka preparasyonlar karıştırılmamalıdır.

PVC malzemeler veya DEHP [di(2-etilhekzil) ftalat] ile plastikleştirilmiş tıbbi araçların kullanımı, amiodaron enjeksiyonluk çözeltinin varlığında DEHP salımına neden olabilir. Hastanın DEHP'ye maruz kalma oranını en aza indirmek için, infüzyon öncesinde, nihai amiodaron seyreltiminin, DEHP içermeyen donanım, -DEHP içermeyen PVC, poliolefinler (polietilen, polipropilen), cam vs. gibi- kullanılarak hazırlanması önerilir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Osel İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Akbaba Mah. Maraş Cad. No: 52 34820

Beykoz / İSTANBUL

Tel: (0216) 320 45 50

Faks: (0216) 320 45 56

E-mail: osel@osel.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

191/35

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.05.1999

Ruhsat yenileme tarihi: 11.05.2005

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: