

1.3.1	Amiodarone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

## 1. IME ZDRAVILA

Amiokordin 200 mg tablete

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom: laktoza monohidrat.

Ena tableta vsebuje 88,4 mg laktoze v obliki laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta

Tablete so okrogle, izbočene, bele do rahlo krem barve, z razdelilno zarezo na eni strani. 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 Amiokordin 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 ponavljanja:

- življenjsko nevarnih prekatnih tahikardij in prekatnega migetanja; zdravljenje je treba začeti v bolnišnici pod skrbnim nadzorom;
- dokazane simptomatske prekatne tahikardije;
- dokazane nadprekatne tahikardije pri bolnikih z osnovno srčno boleznijo in pri bolnikih, z zdravljenjem nadprekatne tahikardije, ki jo je nujno treba zdraviti in pri katerih zdravljenje z drugimi antiaritmiki ni bilo dovolj učinkovito ali je kontraindicirano;
- motenj srčnega ritma pri bolnikih s preekscitacijskim sindromom (Wolff-Parkinson-Whiteov sindrom).

Zdravljenje nadprekatnih tahikardij:

- upočasnitev ali prekinitve predgovornega migetanja ali plapolanja.

Uporabo amjodarona posebej priporočamo 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

1.3.1	Amiodarone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

### *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 odmerna shema.

### Odmerjanje

Začetno zdravljenje: Protokoli odmerjanja so različni. Običajni začetni dnevni odmerek je 600 mg do 1000 mg. Začetno zdravljenje navadno traja 8 do 10 dni.

Vzdrževalno zdravljenje: najmanjši učinkoviti odmerek, ki je odvisen od posameznikovega odziva, običajno je to 100 mg do 400 mg na dan.

Amjodaron 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 Amiokordin niso potrebne, je pri starejših bolnikih in bolnikih s hudo disfunkcijo levega prekata smiseln skrben 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.

### Način uporabe

Tablete naj bolniki jemljejo z nekaj tekočine. Lahko jih jemljejo med jedjo ali po njej, v enem odmerku ali pa dnevni odmerek razdelijo na dva oz. tri dele. Jemljejo naj jih redno in ob istem času. Če izjemoma pozabijo vzeti tableto, niso v posebni nevarnosti. Odmerkov naj nikakor ne podvajajo.

### **4.3 Kontraindikacije**

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, in jod; v 200-miligramskem odmerku (ena tableta) amjodaronijevega klorida je 75 mg joda;
- sinusna bradikardija in sinoatrijski blok;

1.3.1	Amiodarone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- bolezen sinusnega vozla, razen če ima bolnik srčni spodbujevalnik (nevarnost sinusnega zastoja);
- hude atrioventrikularne prevodne motnje (razen če ima bolnik srčni spodbujevalnik);
- sočasno zdravljenje z zdravili, ki lahko povzročijo polimorfno prekatno tahikardijo tipa torsade de pointes (glejte poglavje 4.5);
- nosečnost (razen v najnujnejših primerih, ko pričakovani učinek opravičuje tveganje) (glejte poglavje 4.6);
- dojenje (glejte poglavje 4.6).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Zaradi farmakoloških lastnosti amiodarona 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. Proaritmični pojavi so pri amiodaronu 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 amiodaron šibko torsadogeno delovanje.

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

Pri uporabi režimov, ki vključujejo sofosbuvir v kombinaciji z amiodaronom, so opazili življenje ogrožajoče primere hude bradikardije in srčnega bloka. Bradikardija se je praviloma pojavila v nekaj urah do nekaj dneh, vendar so opazili tudi primere z daljšim časom do pojava, večinoma do 2 tedna po uvedbi zdravljenja HCV.

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

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

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

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

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

Hipertiroidizem se lahko pojavi med zdravljenjem z amiodaronom, 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 amiodarona 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 Amiokordin je potrebno previdno uporabljati, kadar so v preteklosti dokazane motnje pri

1.3.1	Amiodarone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 amiodarona 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 amiodaronom je treba znova oceniti, kajti intersticijski pnevmonitis je po zgodnjem prenehanju zdravljenja z amiodaronom 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.

#### **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 amiodaronom nemudoma končati.

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

Teste delovanja jeter (vrednosti transaminaz) je priporočljivo natančno spremljati, čim se začne zdravljenje z amiodaronom in redno med zdravljenjem. Med uporabo peroralne in intravenske oblike, ter v prvih 24 urah intravenske uporabe amiodarona se lahko pojavijo akutne bolezni jeter (vključno s hudo insuficienco jeternih celic ali odpovedjo jeter, ki je včasih usodna) in kronične bolezni jeter. Odmerek amiodarona 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 amiodarona 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.

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

Amiodaron lahko izzove periferno senzorično in motorično nevropatijo in /ali miopatijo. Okrevanje ponavadi traja nekaj mesecev po prekinitvi zdravljenja z amiodaronom, 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 amiodarona, ker obstaja možnost napredovanja v slepoto.

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

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

#### *Previdnostni ukrepi*

Neželene 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 amiodarona je priporočljivo posneti EKG in določiti serumske vrednosti TSH in kalija. Med zdravljenjem je priporočeno spremljati vrednosti transaminaz in opraviti EKG.

1.3.1	Amiodarone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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.

#### *Laktoza*

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 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

1.3.1	Amiodarone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

**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 Amiokordin je potrebna posebna pozornost pri uporabi:**

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

Preprečiti je treba morebiten pojav hipokaliemije (ali 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 Amiokordin 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**

1.3.1	Amiodarone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 odmerke 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 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, takrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin, kolhicin.

#### Delovanje drugih zdravil na zdravilo Amiokordin

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

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

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

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

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

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

##### Nosečnost

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

1.3.1	Amiodarone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

### 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

Študije o vplivu amjodarona na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso bile izvedene.

### 4.8 Neželeni učinki

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

- zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ),
- pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),
- redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1000$ ),
- zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost neželenih učinkov na posamezne organske sisteme:

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki,	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema					Hemolitična anemija, aplastična anemija, trombocitopenija.	nevtropenija, agranulocitoza
Srčne bolezni		Bradikardija, navadno zmerna in odvisna od odmerka.	Poslabšanje obstoječe aritmije ali povzročanje nove aritmije, ki so ji včasih sledili zastoj srca, prevodne motnje (sinoatrijski blok, AV-blok različnih stopenj).		Izrazita bradikardija ali redkeje sinusni zastoj pri bolnikih z nepravilnim delovanjem sinusnega vozla in/ali pri starejših bolnikih.	Torsade de pointes (glejte poglavji 4.4 in 4.5)
Očesne bolezni	Mikrodepoziti v roženici, ki so omejeni na območje pod zenico in zaradi njih zdravljenja ni treba prenehati. Lahko jih spremljajo barvni obroči (v močni svetlobi) ali zamegljen				Optična nevropatija/optični nevritis, ki lahko napreduje v slepoto (glejte poglavje 4.4).	



1.3.1	Amiodarone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	vid. Mikrodepoziti v roženici sestojijo iz kompleksnih maščobnih zalog in po koncu zdravljenja izginejo.					
Bolezni kože in podkožja	Preobčutljivost za svetlobo (fotosenzitivnost) (glejte poglavje 4.4).	Šivkasta ali modrikasta obarvanost kože na nepokritih delih telesa med dolgotrajnim zdravljenjem z velikimi dnevnimi odmerki, ki po koncu zdravljenja počasi izgine; nekem.			Eritem, ki se pojavi med obsevanjem (radioterapijo), kožni izpuščaji, ki so navadno nespecifični, ekfoliativni dermatitis, alopecia.	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		Hipotiroza, hipertiroza, ki včasih lahko povzroči smrt bolnika (glejte poglavje 4.4).			sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH) (glejte poglavje 4.4).	
Presnovne in prehranske motnje						zmanjšanje apetita
Psihiatrične motnje						delirij (vključno z zmedenostjo), halucinacije.
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Povečanje aktivnosti jetrnih aminotransferaz na začetku zdravljenja, ki je navadno zmerno (enainpol-do trikratno glede na normalne vrednosti) in se zmanjša, ko	Akutna okvara jeter z močno povečano aktivnostjo jetrnih encimov in/ali zlatenico, možna je tudi smrt bolnika.			Kronične jetrne bolezni (psevdoalkoholni hepatitis, ciroza), ki včasih lahko povzroči smrt bolnika.	

1.3.1	Amiodarone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

	zmanjšamo odmerke ali celo samodejno .					
Bolezni prebavil	Blage prebavne motnje (slabost, bruhanje, motnje okusa), ki se navadno pojavijo med začetnim zdravljenjem in izginejo, ko odmerke zmanjšamo .	Zaprto.	Suhost ust.			Pankreatitis (akutni).
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		Toksično delovanje na pljuča (alveolni/intersticijski pnevmonitis ali fibroza, plevritis, obliterantni bronhiolitis), ki včasih lahko povzroči smrt bolnika (glejte poglavje 4.4).			Bronhospazem pri bolnikih s hudo dihalno odpovedjo in še posebej pri bolnikih z astmo, akutni respiratorni distresni sindrom po operaciji (verjetno interakcija z veliko koncentracijo kisika), včasih tudi s smrtnim izidom (glejte poglavji 4.4 in 4.5).	Krvavitve iz pljuč.
Bolezni imunskega sistema						angionevrotični edem (Quinckejev edem), anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, vključno z anafilaktičnim šokom.
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva						Lupusu podoben sindrom
Bolezni živčevja		Ekstrapiramidalni tremor,	Periferna senzomotoričn		Cerebelarna ataksija, benigno	Parkinsonizem, parozmija.

1.3.1	Amiodarone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

		nočne more, motnje spanja.	a nevropatija in/ali miopatija, ki navadno izgine po prenehanju zdravljenja (glejte poglavje 4.4).		povečanje intrakranialnega tlaka (psevdotumor cerebri), glavobol.	
Motnje reprodukcije in dojk					Epididimitis, impotenca.	Zmanjšan libido.
Žilne bolezni					Vaskulitis.	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije						Granulom, vključno z granulomom kostnega mozga.
Preiskave					Povečanje serumske koncentracije kreatinina.	

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

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

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

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

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Podatkov o akutnem prekomernem odmerjanju pri peroralni uporabi amjodaronu 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. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

#### Farmakodinamični učinki

Antiaritmični učinki

1.3.1	Amiodarone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- Blokiranje kalijevih kanalov, zaradi česar se podaljša trajanje faze 3 akcijskega potenciala. Podaljšanje trajanja akcijskega potenciala ni povezano s frekvenco utripa.
- Zmanjšanje avtomatičnosti v sinusnem vozlu, zaradi česar se lahko pojavi bradikardija, ki se ne odziva na zdravljenje z atropinom.
- Nekompetitivno zaviranje učinka spodbujanja adrenergičnih receptorjev alfa in beta.
- Upočasnjevanje sinoatrijskega, atrijskega in nodalnega prevajanja impulzov.
- Podaljšanje refraktarne dobe in zmanjšanje miokardne vzdražljivosti preddvorov, atrioventrikularnega vozla in prekatov.
- Upočasnjevanje prevajanja impulzov in podaljšanje refraktarne dobe akcesorne atrioventrikularne poti.
- Intraventrikularnega prevajanja impulzov ne ovira.

#### Antiishemični učinki

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

#### Drugi učinki

- Blag negativen inotropni učinek.

#### 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

Absorpcija amjodarona po peroralni uporabi je počasna in neenakomerna.

#### 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,

1.3.1	Amiodarone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 in 2C8. Amjodaron in desetilamjodarone 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 desetilamjodaron se izločata v materinem mleku.

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

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

laktoza monohidrat  
koruzni škrob  
povidon (E1201)  
brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)  
magnezijev stearat (E470b)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

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

1.3.1	Amiodarone hydrochloride
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

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

Pretisni omot (Al-folija, PVC-folija): 60 tablet (6 pretisnih omotov po 10 tablet), v škatli.

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

Ni posebnih zahtev.

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

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

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

H/99/00168/001

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

Datum prve odobritve: 19. 3. 1999

Datum zadnjega podaljšanja: 26. 1. 2012

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

4. 11. 2020