

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

SANORONE 200 mg tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Bir tablette 200 mg amiodaron hidroklorür.

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz 71 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz-hafif krem, bombeli, bir yüzü çentikli tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

SANORONE aşağıda belirtilen durumların tekrarının önlenmesi için kullanılır:

- Yaşamı tehdit eden ventriküler taşikardi: tedavi hastanede, yakın monitorizasyon altında başlatılmalıdır.
- Tanısı konmuş, semptomatik ventriküler taşikardi.
- Tanısı konmuş, tedavi gerektiren supraventriküler taşikardi; Diğer tedaviler için kontrendikasyon veya direncin söz konusu olduğu durumlarda.
- Ventriküler fibrilasyon

Supraventriküler taşikardi tedavisi: Atrial fibrilasyon veya flutter'ın kardiyoversiyonu veya ventrikül hızının yavaşlatılması

Amiodaron ayrıca, koroner hastalığı ve/veya sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda antiaritmik olarak kullanılabilir (bkz. bölüm 5.1).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç tedavisi:

Genellikle uygulanan doz 8-10 gün süreyle günde 3 tablettir.

Bazı durumlarda, başlangıç tedavisinin kısa süreyle daha yüksek dozda (4-5 tablet/gün) verilmesi gerekir. Bu durumda elektrokardiyografik monitorizasyon yapılmalıdır.

İdame tedavisi:

Minimum etkili doz saptanmalıdır; bu doz hastadan alınan cevaba göre, günde 1/2 (2 günde bir 1 tablet) ila 2 tablet arasında değişir.

##### Uygulama şekli:

Günlük doz 1/2 tablet olarak belirlendiğinde, doz 2 günde bir 1 tablet olarak alınabilir.

Günlük dozlardan birinin yanlışlıkla atlanması halinde, bir sonraki doz normal olarak alınmalıdır. Atlanan dozu telafi etmek için, dozun iki katı alınmamalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek eliminasyonunun ihmal edilebilir düzeyde olması, böbrek yetmezliği olan hastalarda standart dozların uygulanabilmesini sağlar.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Tedavi sırasında akut ve kronik karaciğer bozuklukları ortaya çıkabileceğinden karaciğer yetmezliği olan hastalarda çok dikkatli kullanılmalıdır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda amiodaronun güvenliliği ve etkililiği kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmemiştir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Yetişkinlerde uygulanan doz ile aynı dozlar uygulanır.

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**

SANORONE aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Pacemaker kullanılmayan sinoatrial blok veya sinüs bradikardisi olguları;
  - Pacemaker kullanılmayan hasta sinüs sendromu (sinüs aresti riski);
  - Pacemaker kullanılmayan yüksek dereceli ileti bozuklukları;
  - Tiroid hastalıklarında;
  - İyoda, amiodarona veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık halleri;
  - Hamilelikte (istisnai durumlar dışında);
  - Laktasyon (Bkz. bölüm 4.6 "Laktasyon");
  - II. veya III. derece kalp bloğu;
  - Bradikardi nedenli senkoplarda;
  - Torsades de Pointes'e neden olan ilaçlarla kombine kullanım:
    - + Sınıf Ia antiaritmikler (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid, vs.),
    - + Sınıf III antiaritmikler (sotalol, dofetilid, ibutilid, vs.),
    - + Sultoprid,
- Bepidil, sisaprid, difemanil, IV eritromisin, mizolastin, sparfloksazin vs. gibi diğer ilaçlar (Bkz. bölüm 4.5.)
- + Sparfloksazin

Bu ilacın aşağıdaki ilaçlarla kombine kullanımı GENEL OLARAK ÖNERİLMEZ:

- + Enjektabl diltiazem,
- + Halofantrin, pentamidin, moksifloksazin,
- + Bazı nöroleptikler (tiyridazin, klorpromazin, levomepromazin, trifluoperazin, siyamemazin, sülpirid, amisülpirid, tiaprid, pimozid, haloperidol, droperidol),
- + Ve sotalol ve esmolol dışındaki beta-blokerler (Bkz. bölüm 4.5).
- + Stimüle edici laksatif ajanlar hipokalemiye neden olabilirler ve bu yüzden "Torsades de Pointes" riskini arttırabilirler
- + Flokokinolonlar

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Amiodaron gözler, kalp, akciğer, karaciğer, tiroid bezleri, deri ve periferik sinir sistemini etkileyen ciddi advers reaksiyonlara neden olabilir (Bakınız bölüm 4.8). Bu reaksiyonlar gecikmiş tipte olabileceğinden, uzun dönem tedavi alacak hastalar dikkatlice gözlemlenmelidir. İstenmeyen etkiler doz ile ilişkili olduğundan, minimum etkili doz verilmelidir.

Hastalar, tedavi sırasında güneşe maruz kalmamaları veya bir güneş koruyucusu kullanmaları konusunda uyarılmalıdır.

##### Kardiyak bozukluklar

Yaşlı hastalarda kalp hızını belirgin bir şekilde azaltabilir.

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 uzamış QT sendromu veya Torsades de Pointes hastalarında kullanılmamalıdır.

Tedaviye başlamadan önce EKG ölçümlerinin yapılması gerekir.

Amiodaron, EKG değişikliklerine yol açabilir. Bu "cordaronik" değişiklik, repolarizasyonun uzamasına bağlı olarak QT aralığında uzamaya neden olur. Buna eşlik eden U 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 ölümle sonuçlanması rapor edilmiştir. İlacın etkisiz olmasıyla, bir proaritmik etkinin olmasının birbirinden ayırt edilmesi güçtür; ancak bu durumun kalple ilgili mevcut durumun kötüleşmesiyle ilgili olup olmadığına 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.

Özellikle antiaritmik ilaçların kronik kullanımı durumunda, ventriküler defibrilasyon ve/veya kalp pilinin (pacemaker) ya da vücuda yerleştirilen kardiyoversiyon yapan defibrilatör cihazının hız denetimi eşliğinde artış olduğu bildirilen vakalar rapor edilmiştir ki bunlar potansiyel olarak ilacın etkililiğine tesir etmektedir. Bu nedenle, amiodaron tedavisinden önce ve tedavi sırasında cihazın çalıştığına tekrar tekrar kontrol edilmesi tavsiye edilmektedir.

##### Endokrin bozukluklar

Bileşikteki iyot, bazı tiroid testlerinin yanlış sonuç vermesine yol açar (radyoaktif iyodun bağlanması, PBI); Bununla beraber, tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi mümkün olur (T3, T4, TSHus). Hipotiroidi veya hipertiroidizme neden olabilir.

Amiodaron tiroid anomalilerine neden olabilir. (Bkz. bölüm 4.8)

Bütün hastalarda, tedavi öncesinde ve daha sonra tedavi süresince düzenli olarak - örneğin 6 ayda bir- ve ilacın kesilmesinden birkaç ay sonra TSH testi yapılması önerilir. Tiroid fonksiyon bozukluğundan şüphelenildiğinde, TSH düzeyleri ölçülmelidir (Bkz. bölüm4.8).

##### Hipertiroidizm

Amiodaron tedavisi sırasında veya tedavinin kesildikten birkaç ay sonrasında hipertiroidizm meydana gelebilir. Genellikle kilo kaybı, aritmi başlaması, anjina ve konjestif kalp yetmezliği

gibi hafif seyreden klinik göstergeler görülür ve teşhis serumda aşırı duyarlı TSH düzeyinde bariz bir düşüş tespit edilmesiyle desteklenir. Bu gibi olgularda amiodaronun kesilmesi gerekir. Tedavinin sonlandırılmasını takiben birkaç ay içinde genellikle düzelme meydana gelir; klinik iyileşme tiroid fonksiyon testlerinin normalleşmesinden daha önce gerçekleşir. Tirotoksikozun klinik belirtilerinin ortaya çıktığı ağır olgular, bazen ölümcül olabilir ve acil terapötik yaklaşımı gerektirir. Tedavide anti-tiroid ilaçlar (her zaman etkili olmayabilir), kortikosteroid tedavisi, beta-blokerler kullanılır ve tedavinin her olguya göre kişisel olarak ayarlanması gerekir.

#### 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

Eğer bulanık görme veya görme yeteneğinde azalma meydana gelirse, derhal funduskopiyi de içeren tam bir oftalmolojik muayene yapılması gerekir. Optik nöropati veya optik nörite neden olabilir. Bunun sonucunda görme yetisinde zayıflık yaşanabilir.

#### Karaciğer bozuklukları

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, 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.

Oral amiodaron uygulamasına bağlı kronik karaciğer bozukluklarının klinik ve biyolojik belirtileri minimal olabilir (hepatomegali, normal düzeyin 5 katı serum transaminaz düzeyi) ve tedavi kesildikten sonra geriler. Ancak, fatal seyirli vakalar bildirilmiştir.

#### 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. ). 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 bir kaç 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).

#### 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. (Bkz. bölüm 4.5).

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.

#### Pediyatrik hastalar

Çocuklarda amiodaronun güvenliliği ve etkililiği kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Bu yüzden çocuklarda kullanımı önerilmez.

#### Anestezi

Cerrahi girişim öncesinde, anestezi hastanın 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.

Laktoz içermesi nedeniyle, nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorbsion problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Birçok antiaritmik ilaç kalbin otomatizmasını, ileti sistemini ve kontraktilesini 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'a 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'a neden olan ilaçlar:

- Sınıf Ia antiaritmikler (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid),
- Sınıf III antiaritmikler (dofetilid, ibutilid, sotalol),
- Diğer ilaçlar: Bepridil, sisaprid, difemanil, IV eritromisin, mizolastin, IV vinkamin, ko-trimoksazol veya pentamidin enjeksiyonu
- Sultoprid
- Bazı antipsikotikler; klorpromazin, tiyoridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisülpirid ve sertindol
- Lityum ve doksepin, maprotilin, amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar
- 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'a neden olan nöroleptikler:

Bazı fenotiyazin nöroleptikler (siyamemazin, levomepromazin, trifluoperazin), benzamid nöroleptikler (sülpirid, tiaprid), bütirofenon nöroleptikler (droperidol)

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, Torsade de pointes'in eşlik ettiği veya etmediği QTc 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 etkileşiminin 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.

+ Siklosporin

Dolaşan siklosporin düzeyleri, ilacın hepatik metabolizmasının azalmasına bağlı olarak artar; nefrotoksik etki riski söz konusudur.

Kan siklosporin konsantrasyonlarının ölçümü, böbrek fonksiyonlarının takibi ve amiodaron tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonra doz ayarlaması yapılması gereklidir.

+ Oral diltiazem

Özellikle yaşlılarda, bradikardi ve atrioventriküler blok riski mevcuttur.

Klinik takip ve elektrokardiyografik monitorizasyon yapılmalıdır.

+ Kalp glikozidleri:

Otomatizma depresyonu (aşırı bradikardi) ve atrioventriküler ileti bozuklukları görülebilir. Digoksin kullanılması halinde, digoksin klerensinin azalmasına bağlı olarak plazma digoksin düzeyinde artış gözlenebilir. Kalp hızı ve atrioventriküler 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 takip ve elektrokardiyografik monitorizasyon yapılmalıdır.

+ Potasyumu düşüren ilaçlar: potasyumu düşüren diüretikler (tek başına veya kombine olarak), uyarıcı laksatifler, glukokortikoidler (sistemik kullanım), 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 konsantrasyonları kontrol edilmeli ve gerekirse, ilacın dozu ayarlanmalıdır.

+ Bradikardik ilaçlar: bradikardik kalsiyum antagonistleri (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

Klinik takip ve elektrokardiyografik 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.

+ Statinler

Amiodaron ile birlikte CYP 3A4 tarafından metabolize edilen simvastatin, atorvastatin ve lovastatin gibi statinlerin birlikte kullanılması kas toksisitesi riskini arttırır.

Amiodaron ile birlikte CYP 3A4 tarafından metabolize edilmeyen bir statin kullanılması önerilir.

+ CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar:

Lidokain, takrolimus, sildenafil, fentanil, 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.

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):**

Amiodaronun gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar uygun bir doğum kontrolü uygulamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Hayvan çalışmalarında teratojenik bir etki saptanmamıştır. Hayvanlarda herhangi bir teratojenik etkisi görülmediğinden, insanlarda da malformatif bir etki göstermesi beklenmez. Gerçekte de bugüne kadar, insanlarda malformasyon oluşumundan sorumlu olan maddelerin, her iki tür üzerinde gerçekleştirilen ve uygun bir şekilde yürütülen çalışmalarda, hayvanlarda teratojenik olduğu saptanmıştır.

Klinik olarak, gebeliğin ilk üç aylık döneminde uygulanan amiodaronun potansiyel malformatif etkisini değerlendirmeyi mümkün kılacak yeterli veri henüz bulunmamaktadır.

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

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

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

##### **Laktasyon dönemi**

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



## **Üreme yeteneđi/Fertilite**

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

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Bildirilmemiştir.

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

Aşağıda listelenen advers etkilerin sıklığı aşağıdaki açıklama doğrultusunda tanımlanmıştır:

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).

Her bir aralık grubunda, istenmeyen etkiler azalan şiddete göre sıralanmıştır.

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

Çok seyrek:

- Hemolitik anemi
- Aplastik anemi
- Trombositopeni

Bilinmiyor:

- Kemik iliđi granülozunun da dahil olduğu granüloza

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor:

- Anjiyonötik ödem (Quincke ödemi)

### **Endokrin hastalıkları:**

Yaygın:

- Hipotiroidizm
- Bazen ölümcül olabilen hipertiroidizm

Çok seyrek:

- Uygunsuz Antidiüretik Hormon Sekresyon Sendromu

### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın:

- Genellikle dozun azaltılması ya da kesilmesinden sonra gerileyen ekstrapiramidal tremor
- Kabuslar da dahil olmak üzere uyku bozuklukları

Yaygın olmayan:

- Genellikle ilacın kesilmesi ile geri dönüşümlü olan duyuşal, motor veya mikst tipte periferik nöropati ve miyopati

Çok seyrek:

- Genellikle dozun azaltılması ya da kesilmesinden sonra gerileyen serebellar tipte ataksi
- İntrakranial hipertansiyon (psödötümör serebri)
- Bađ ağrısı
- Vertigo

Ayrıca bağ dönmesi, yorgunluk, hafıza zayıflığı, koordinasyon zayıflığı bildirilmiştir.

**Göz hastalıkları:**

Çok yaygın:

- Mikro birikimler (genellikle pupillanın altındaki bölgeyle sınırlıdır)
- Korneal mikro birikimler
- Şiddetli ışıpta renkli halkaların görülmesi veya bulanık görme
- Bulanık görme

Çok seyrek:

- Körlük gelişebilen optik nöropati / optik nörit

**Kardiyak hastalıklar:**

Yaygın:

- Genellikle orta dereceli ve doza bağımlı bradikardi

Yaygın olmayan:

- Bazen kardiyak arrestin takip ettiği aritmi başlaması veya var olan aritminin kötüleşmesi
- Sinoatrial blok ve değişik derecelerde AV blok gibi ileti bozuklukları

Çokseyrek:

- Yaşlılarda ve/veya sinüs düğümü disfonksiyonu olan hastalarda belirgin bradikardi veya sinüs aresti

Bilinmiyor:

- Torsades de pointes

**Vasküler hastalıklar:**

Çok seyrek:

- Vaskülit

**Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:**

Yaygın:

- Bazen ölümcül olabilen pulmoner toksisite (alveolar / interstisyel pnömoni veya fibroz, plevrit, bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP))

Çokseyrek:

- Şiddetli solunum yetmezliği ve özellikle astımı olan vakalarda bronkospazm;
- Genellikle bir interstisyel pnömoniyle ilişkili olarak, bazen fatal sonuçlanabilen ve bazen cerrahi girişimden hemen sonra ortaya çıkan (yüksek dozda oksijenle etkileşme olasılığı üzerinde durulmuştur) akut solunum sıkıntısı sendromu
- Genellikle interstisyel pnömopatilere eşlik eden plörezi

Bilinmiyor:

- Pulmoner hemoraji

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Çok yaygın:

- Bulantı
- Kusma
- Anoreksi
- Konstipasyon
- AST veya ALT düzeylerinde artma
- Tat alma bozuklukları

Genellikle yükleme tedavisi sırasında ortaya çıkarlar ve dozun azaltılmasıyla geriler.

### **Hepato bilier hastalıklar:**

Çok yaygın:

- Transaminaz düzeylerinde, dozun azaltılmasıyla, hatta kendiliğinden gerileyebilen, genellikle orta dereceli (normalin 1,5-3 katı) yükselme

Yaygın:

- Yükselmiş serum transaminaz seviyeleri ve/veya sarılıkla birlikte görülen, bazen fatal olabilen ve tedavinin kesilmesini gerektiren, akut hepatopati

Çok seyrek:

- Tedavinin uzun sürmesi ile görülen nadir kronik hepatopati vakaları. Histolojik görünüm psödo-alkolik hepatitteki gibidir.

Belirsiz klinik ve laboratuvar bulguları (sürekli olmayan hepatomegali, normal düzeyin 1.5-5 katı serum transaminaz düzeyi), karaciğer fonksiyon parametrelerinin düzenli monitorizasyonunu gerektirir. Serum transaminaz yüksekliği -orta derecede bile olsa- 6 aydan uzun süren bir tedaviden sonra ortaya çıkarsa, kronik karaciğer hasarını akla getirmelidir. Klinik ve laboratuvar bulgularındaki bozukluklar, genellikle tedavi kesildikten sonra geriler. Gerilemeyen birkaç vaka bildirilmiştir.

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Çok yaygın:

- Fotosensitivite

Yaygın:

- Deri üzerinde mavimsi veya kurşuni renkte pigmentasyonlar; uzun süreli ve yüksek dozda tedavide ortaya çıkabilir ve bu pigmentasyonlar tedavinin kesilmesinden sonra yavaş yavaş kaybolur (10-24 ay).

Çok seyrek:

- Radyoterapi sırasında eritem
- Genellikle özellik göstermeyen deri döküntüleri
- Eksfoliyatif dermatit
- Alopesi

Bilinmiyor:

- Ürtiker

### **Üreme sistemi ve meme bozuklukları**

Çok seyrek:

- Epididimit
- İmpotans

### **Araştırmalar:**

Çok seyrek:

- Yüksek serum kreatinin düzeyi

### **Diğer yan etkiler:**

- Koku alına yeteneğinde anormallik.

### **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 bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Amiodaronun akut doz aşımı ile ilgili çok az bilgi vardır. Birkaç vakada sinüs bradikardisi, ventriküler aritmi -özellikle de Torsades de pointes- ve karaciğer hasarı bildirilmiştir. Semptomatik tedavi yapılmalıdır. 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

Anti-aritmik özellikleri:

- Kalp kası liflerinde aksiyon potansiyelinin 3. fazını uzatarak potasyum akımının yavaşlamasına yol açar (Vaughan Williams Sınıf III);
- Bradikardi yapan etkisi sinüs otomatizmasının azaltılmasına bağlıdır; bu etki atropin ile antagonize edilmez;
- Non-kompetitif alfa ve beta antiadrenerjik etkisi vardır;
- Sinoatriyal, atriyal ve nodal iletide yavaşlamaya yol açar. Bu ileti kalp atım hızına bağlı olarak artar;
- İnaventriküler iletide değişiklik oluşturmaz;
- Refrakter evrelerde uzamaya ve atrial, nodal ve ventriküler düzeylerde miyokardın eksitabilitesinde azalmaya yol açar.
- Atrioventriküler yan yollarda refrakter evreleri uzatır ve iletiyi yavaşlatır.

Diğer özellikler:

- Periferik direnci orta derecede azaltmak ve kalp atım hızını düşürmek yoluyla oksijen tüketimini azaltır.
  - Miyokard arterlerinin düz kasları üzerine doğrudan etkiyle koroner kan akışını artırır.
- Negatif inotrop etki söz konusu olmadığından ve periferik direnç ve basınç azaldığından kardiyak debiyi korur.

Kısa süre önce miyokard enfarktüsü (% 78) veya kronik kalp yetmezliği (%22) geçiren 6553 hastanın dahil edildiği on üç kontrollü, randomize, prospektif çalışmanın bir meta-analizi yapılmıştır.

Hastaların ortalama takip süresi 0.4-2.5 yıl arasında değişmiştir. Ortalama günlük idame dozu 200-400 mg arasındadır.

Bu meta-analizde, toplam mortalitede %13 (GA<sub>95</sub> 0.78-0.99; p=0.030), ritim bozukluğuna bağlı mortalitede ise %29 oranında (GA<sub>95</sub> 0.59 - 0.85; p=0.0003) amiodaron lehine anlamlı bir azalma saptanmıştır.

Bununla beraber, dahil edilen çalışmaların farklılığı göz önünde bulundurulduğunda (seçilen popülasyonun, takip süresinin, kullanılan metodolojinin ve çalışma sonuçlarının heterojenliği nedeniyle), bu sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Tedaviyi bırakma oranı, amiodaron grubunda (%41), plasebo grubuna (%27) kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Amiodaron uygulanan hastaların yüzde yedisinde hipotiroidizm ortaya çıkmış, oysa bu oran plasebo grubunda %1 olmuştur. Hipertiroidizm, amiodaron uygulanan hastaların %1.4'ünde, plasebo grubundaki hastaların ise %0.5'inde saptanmıştır.

İnterstisyel pnömopati, amiodaron alan hastaların %1.6'sında, plasebo alan hastaların %0.5'inde ortaya çıkmıştır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### **Genel özellikler**

Amiodaron, yavaş taşınan bir moleküldür ve dokulara afinitesi yüksektir.

Emilim: Oral yolla alındığında biyoyararlanımı bireysel farklılıklar gösterir ve %30-80 arasında değişir (ortalama değer % 50'dir). Tek bir dozu takiben, 3-7 saatte pik plazma düzeyine erişilir. Terapötik etki, genellikle bir hafta içinde (bu süre birkaç gün ile iki hafta arasında değişebilir) elde edilir.

Dağılım: Amiodaronun yarı-ömrü uzundur ve belirgin bireysel farklılıklar gösterir (20- 100 gün). Tedavinin ilk günlerinde ilaç, başta yağ dokusu olmak üzere vücudun hemen hemen bütün dokularında birikir. Atılım birkaç gün sonra başlar ve bireysel farklılıklara göre bir ay ile birkaç ay içinde sabit plazma yoğunluğuna ulaşılır.

Yukarıdaki özelliklerden dolayı yükleme dozu, terapötik etkiyi sağlamak için gerekli doku doyumuna hızla ulaşılacak şekilde düzenlenmelidir.

Biyotransformasyon: İyodun bir bölümü molekülden ayrılır ve iyodür halinde idrara geçer.

Eliminasyon: Amiodaron günde 200 mg dozunda uygulandığında idrada atılan iyodür miktar 6 mg/24 saat kadardır. Molekülün geriye kalan kısmı, dolayısıyla iyodun büyük bir bölümü karaciğerde metabolize olduktan sonra feçesle atılır.

İlacın atılımı, tedavinin kesilmesinden sonra birkaç ay süresince devam eder; bu nedenle ilacın 10 gün ile 1 ay boyunca etkililiğini sürdürebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Böbrek yetmezliği: Böbrek eliminasyonunun ihmal edilebilir düzeyde olması, böbrek yetmezliği olan hastalarda standart dozların uygulanabilmesini sağlar.

## **5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Bildirilmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz

Mısır nişastası

Polividon

Kolloidal silis

Magnezyum stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Preparatın bilinen bir geçimsizliği yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

30 tablet içeren PVC/Al blister ve karton kutu ambalaj

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

**Adı :** SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

**Adresi :** 34460 İstinye-İstanbul

**Tel :** (212) 362 18 00

**Faks :** (212) 362 17 38

**8. RUHSAT NUMARASI**

162/52

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 10.11.1992

Ruhsat yenileme tarihi: 10.11.2007

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**