

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MİYOCORD 200 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Amiodaron hidroklorür 200,00 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz anhidrus DC 44,00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Beyaz renkli, yuvarlak, tek çentikli tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

MİYOCORD 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, çentikli tablet iki parçaya ayrılır.

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 güvenilirliği ve etkinliği 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

MİYOCORD 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
- Torsade de Pointes'e neden olan ilaçlarla kombine kullanım:
 - Sınıf Ia antiaritmikler (kinidin, hidrokinidin, dizopiramid, vs.)
 - Sınıf III antiaritmikler (sotalol, dofetilid, ibutilid, vs.)
 - Sultoprid

Bepriidil, sisaprid, difemanil, IV eritromisin, mizolastin, sparfloksasin vs. gibi diğer ilaçlar (bkz. bölüm 4.5)

- Sparfloksasin

Bu ilacın aşağıdaki ilaçlarla kombine kullanımı GENEL OLARAK ÖNERİLMEZ:

- Enjektabl diltiazem
- Halofantrin, pentamidin, moksifloksasin
- Bazı nöroleptikler (tiyoridazin, 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 (bkz. 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 koruyucu 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.

MİYOCORD, 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 sonlanması 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 proaritmijenik 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 eşiğinde artış olduğu bildirilen vakalar rapor edilmiştir ki bunlar potansiyel olarak ilacın etkililiğine tesir etmektedir. Bu nedenle, amiodaron tedavisinden önce ve tedavi sırasında cihazın çalıştığının 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, TSH_{lib}). 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 şüphe edildiğinde, TSH düzeyleri ölçülmelidir (bkz. bölüm 4.8).

Hipertiroidizm

Amiodaron tedavisi sırasında veya tedavi kesildikten birkaç ay sonrasında hipertiroidizm meydana gelebilir. Genellikle kilo kaybı, aritmi başlangıcı, 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 tedavi 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 dönüşümlü 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 düzelleme 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).

İlaç etkileşimleri

Amiodaronun beta bloker, kalp atım hızını düşüren kalsiyum kanal blokerleri (verapamil ve diltazem), hipokalemi oluşturabilen stimulan laksatif ajanlar ile kombine kullanımı 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 çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Bu yüzden çocuklarda kullanımı önerilmez.

Anestezi

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

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

Laktoz uyarısı

MİYOCORD laktoz içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyon 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, tiyridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisülpirid ve sertindol
- Lityum ve doksepin, maprotilin, amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar
- Terfenadin, astemizol, mizolastin gibi antihistaminikler
- Kinin, meflokin, klorokin, halofantrin gibi malarya ilaçları
- Moksifloksasin

- Sparfloksasin

QT aralığında uzama nedeniyle Torsades de pointes riski artar (elektrofizyolojik additif etkiler nedeniyle)

Kombinasyonu önerilmeyenler:

- Torsades de pointes'a neden olan nöroleptikler:

Bazı fenotiazin 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 kullanılmasından 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 anestezikler

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 (erişkin akut solunum sıkıntısı sendromu), genellikle cerrahi girişimin hemen sonrasında gözlenmiştir. Bu durum, yüksek oksijen konsantrasyonu ile etkileşmenin 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 hepatic 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 atriyoventriküler ileti bozuklukları görülebilir. Digoksin kullanılması halinde, digoksin klerensinin azalmasına bağlı olarak plazma digoksin düzeyinde artış gözlenebilir. Kalp hızı ve atriyoventriküler ileti üzerine 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 (donepezil, 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 artırır.

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

- CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar

Lidokain, takrolimus, sildenafil, fentalin, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin, kolşisin

- Flekainid

Flekainid esas olarak CYP 2D6 ile 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

In vitro çalışmalar ayrıca; amiodaronun CYP1A2, CYP2C19 ve CYP2D6'yı da ana metabolitleri aracılığı ile inhibe ettiğini göstermiştir. Birlikte uygulandığında, amiodaronun, metabolizması CYP1A2, CYP2C19 ve CYP2D6'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'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Amiodaronun gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerine 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 yeteneği / Fertilite

Amiodaronun erkek ve dişi sıçanlarda 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

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 iliği granülomunun da dahil olduğu granüloma

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor:

- Anjiyonörotik 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 duygusal, motor veya mikst tipte periferik nöropati ve miyopati

Çok seyrek:

- Genellikle dozun azaltılması ya da kesilmesinden sonra gerileyen serebellar tipte ataksi
- İntrakranyal hipertansiyon (psödotümör serebri)
- Baş ağrısı
- Vertigo

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

Göz hastalıkları:

Çok yaygın:

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

Çok seyrek:

- Körlük gelişebilen optik nöropati /optik nörit

Kardiyak hastalıkları:

Yaygın:

- Genellikle orta dereceli ve doza bağımlı bradikardi

Yaygın olmayan:

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

Çok seyrek:

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

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, bronşiyolitis obliterans organize pnömoni (BOOP))

Çok seyrek:

- Şiddetli solunum yetmezliği ve özellikle astımı olan vakalarda bronkospazm
- Genellikle 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 biliyer hastalıklar:

Çok yaygın:

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

Yaygın:

- Yüksek 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 fanksiyon parametrelerinin düzenli monitorizasyonu gerektirir. Serum transaminaz yüksekliği -orta derecede olsa bile- 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 kurşini 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 dermatif
- Alopesi

Bilinmiyor:

- Ürtiker

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek:

- Epididimit
- İmpotans

Araştırmalar

Çok seyrek:

- Yüksek serum kreatinin düzeyi

Diğer yan etkiler:

- Koku alma 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 (TUFAM)'ne bildirmeleri 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

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;
- İntraventricüler iletide değişiklik oluşturmaz;
- Refrakter evrelerde uzamaya ve atrial, nodal ve ventriküler düzeylerde miyokardın eksitabilitesinde azalmaya yol açar;
- Atrioventriküler 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 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 (GA₉₅ 0,78-0,99; p=0,030), ritim bozukluğuna bağlı mortalitede ise %29 oranında (GA₉₅ 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 grubunda (%27) kıyasla daha yüksek bulunmuştur.

Amiodaron uygulanan hastaların yüzde yedisinde hipotiroidizm ortaya çıkmış, oysa bu oran plasebo grubunda %1 olmuştur. Hipotiroidizm, amiodaron uygulanan hastaların %1,4'ünde, plasebo grubundaki hastaların ise %0,5'inde saptanmıştır.

İnterstisyel pnömopati, amiodaron alan hastaların %1,6'sında, plasebo alan hastalarinsa %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 ila 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 idrarla atılan iyodür miktarı 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 ila 1 ay boyunca etkililiğini sürdürebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bildirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Krospovidon

Avisel pH 102

Laktoz anhidrus DC

PVP K-30

Aerosil 200

Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

6.5. Ambalaj niteliđi ve içeriđi

MİYOCORD, PVC/PE/PVDC (Opak) /Alü folyo ambalajlarda 30 adet olarak sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş.

Yıldız Teknik Üniversitesi Davutpaşa Kampüsü

Teknoloji Geliştirme Bölgesi D1 Blok Kat:3

Esenler / İSTANBUL

Telefon: 0 850 201 23 23

Faks: 0 212 482 24 78

e-mail: bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

254/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 19.11.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ