

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CORDARONE 200 mg bölünebilir tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: .

Amiodaron hidroklorür 200 mg

Yardımcı madde:

Laktoz monohidrat 71 mg

Yardımcı maddeler için bakınız 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet.

Özel çentikli, beyaz - soluk krem renkli bölünebilir tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

CORDARONE 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, tabletin özel çentiği tek parmakla bastırılarak 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 güvenliliği ve etkililiği kontrollü klinik çalışmalarla değerlendirilmemiştir. Bu nedenle çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

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

CORDARONE aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Pacemaker kullanılmayan sinoatrial blok veya sinüs bradikardisi olguları;
 - Pacemaker kullanılmayan hasta sinüs sendromu (sinüs arresti riski);
 - Pacemaker kullanılmayan yüksek dereceli ileti bozuklukları;
 - Tiroid hastalıklarında;
 - İyoda, amiodarona veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık halleri;
 - Hamilelikte (istisnai durumlar dışında) (Bkz. Bölüm 4.6);
 - Laktasyon (Bkz. Bölüm 4.6 “Laktasyon”);
 - 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,
- Bepridil, 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-blokörler (Bkz. Bölüm 4.5).
- + Stimüle edici laksatif ajanlar, hipokalemiye neden olabilir ve bu yüzden “Torsades de Pointes” riskini arttırabilir.
- + 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.

CORDARONE alan hastalar, tedaviyi kestikten sonra aylarca devam edebilecek şekilde gün ışığına aşırı derecede duyarlı hale geldiğinden, tedavi sırasında hastalara güneşe maruziyetten sakınmaları ve güneşten koruyucu önlemler almaları söylenmelidir. Vakaların çoğunda semptomlar titreme, karıncalanma, yanma ve güneşe maruz kalan deride eritem şeklinde sınırlı olup, deride oluşan içi su dolu kabarcıklarla birlikte şiddetli fototoksik reaksiyonlar da görülebilmektedir (Bkz. Bölüm 4.8).

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.

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

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

Yeni aritmilerin başlaması veya tedavi edilen aritmilerin kötüleşmesi, bazen 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 olmadığı 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.

Şiddetli bradikardi (Bkz. Bölüm 4.5) :

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

Eğer eş zamanlı kullanım kaçınılmaz ise diğer DAA ile kombinasyonu halinde sofosbuvir başlanırken hastalar yakından izlenmelidir.

Bradikardi riskinin yüksek olduğu saptanan hastalar eş zamanlı sofosbuvir tedavisi başlandıktan sonra en az 48 saat uygun bir klinik ortamda sürekli izlenmelidir.

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

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

Endokrin bozukluklar

Bileşikteki iyot, bazı tiroid testlerinin yanlış sonuç vermesine yol açar (radyoaktif iyodun bağlanması, PBI); Bununla beraber, tiroid fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi mümkün olur (serbest T₃, serbest T₄, TSH_{us}). Amiodaron tiroksinin (T₄) triiodotironine (T₃) periferik dönüşmesini inhibe eder ve izole biyokimyasal değişikliklere neden olabilir (serumda serbest T₄'de artış, serbest T₃'de hafif azalma veya normal seviyede kalma).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 (Bkz. Bölüm 4.8)

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-blokörler kullanılır ve tedavinin her olguya göre kişisel olarak ayarlanması gerekir.

Hipotiroidizm

Kilo artışı, soğuga tahammülsüzlük, aktivitede azalma, aşırı bradikardi gibi klinik belirtileri takiben hipotiroidizmden şüphelenilmelidir. Teşhis serum TSH_{us} değerinde artış ve TRH'a aşırı TSH cevabı ile desteklenmelidir. T₃ ve T₄ seviyeleri düşük olabilir. Ötiroidizm tedavinin bırakılmasını takiben 3 ay içinde sağlanır. Yaşamı tehdit edici durumlarda, L-Tiroksin ile kombine edilerek amiodaron tedavisine devam edilebilir. L-Tiroksin dozu TSH seviyelerine göre ayarlanır.

Nöromusküler bozukluklar

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

Göz bozuklukları (Bkz. Bölüm 4.8)

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

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.

Histolojik bulgular psödo-alkolik hepatiti andırabilir, ancak bulgular değişken olabilir ve sirozu içerebilirler.

Alkolün hepatik istenmeyen etkileri şiddetlendirmesi üzerine literatür raporları bulunmamakla birlikte, hastalara CORDARONE kullanırken alkol alımlarını makul ölçüde tutmaları tavsiye edilmelidir.

Şiddetli büllöz reaksiyonlar

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

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 ile 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 blokörler, kalp atım hızını düşüren kalsiyum kanal blokörleri (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.

Tiroid hikayesi bulunan hastalarda hipertiroidizm veya hipotiroidizmi indükleyebileceği için, ilaca başlamadan önce klinik ve biyolojik izleme yapılmalıdır.

Pediyatrik hastalar

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

Anestezi

Cerrahi girişim öncesinde, anestezi uzmanı 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, bretilyum),
- Diğer ilaçlar: Bepridil, sisaprid, difemanil, bazı nöroleptik ajanlar, 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-blokörler (sotalol ve esmolol dışındakiler)

Beta blokörler ve kalsiyum kanal inhibitörleri (diltiazem, verapamil); negatif kronotropik özelliklerde güçlenme ve iletim yavaşlatıcı etkiler meydana gelebilir. Kontraktilite, otomatizma ve ileti bozuklukları ortaya çıkabilir (kompansatuar sempatik mekanizmaların baskılanması nedeniyle).

+ Florokinolonlar:

Florokinolonlarla birlikte amiodaron kullanan hastalarda, Torsade de pointes'ın 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.

+ CYP 2C9 substratları:

Amiodaron sitokrom P450 2C9 inhibisyonu ile varfarin veya fenitoin gibi CYP 2C9 substratlarının konsantrasyonlarını yükseltir.

- Varfarin:

Varfarinin amiodaron ile birlikte kullanılması oral antikoagülan etkisini şiddetlendirebilir ve böylece kanama riskini artırabilir. Hem amiodaron ile tedavi sırasında hem de amiodaron tedavisi kesildikten sonra protrombin (INR) seviyelerinin daha düzenli takip edilmesi gerekir.

- Fenitoin:

Fenitoinin amiodaron ile birlikte kullanılması nörolojik belirtilere yol açan fenitoin doz aşımına neden olabilir. Klinik takip yapılmalı ve doz aşımı belirtileri ortaya çıkar çıkmaz fenitoin dozu azaltılmalı; fenitoin plazma seviyeleri saptanmalıdır.

+ 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.

+ 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 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, sistemik kortikosteroidler (glukokortikoidler, mineralokortikoidler), 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.

+ Bradikardik ilaçlar: bradikardik kalsiyum antagonistleri (diltiazem, verapamil), beta-blokörler (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.

+ CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer ilaçlar:

Bu tip ilaçlar bir CYP 3A4 inhibitörü olan amiodaron ile birlikte kullanıldığında, toksisitelerinde muhtemel bir artışa yol açabilen daha yüksek bir plazma seviyesi ile sonuçlanabilir.

- 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.

- Fentanil:

Amiodaron ile birlikte kullanımı fentanilin farmakolojik etkilerini artırarak toksisite riskini yükseltir.

+ Statinler

Amiodaron ile birlikte CYP 3A4 tarafından metabolize edilen simvastatin, atorvastatin ve lovastatin gibi statinlerin birlikte kullanılması kas toksisitesi (örn. rabdomyoliz) riskini artırır. Amiodaron ile birlikte CYP 3A4 tarafından metabolize edilmeyen bir statin kullanılması önerilir.

Simvastatin ile birlikte kullanılması durumunda, rabdomyolizis 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.

CYP3A4 ile metabolize olan diğer ilaçlar: Lidokain, takrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihidroergotamin, ergotamin, kolşisin.

+ CYP 2D6 substratları

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.

+Amiodaron ve sofosbuvirin diğer HCV doğrudan etkili antiviral ilaçlarla (daklatasvir, simeprevir ya da ledipasvir gibi) birlikte kullanımı ciddi ve yaşamı tehdit eden semptomatik bradikardiye yol açabilir. Bu nedenle birlikte kullanımı önerilmez.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik Popülasyon:

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Amiodaronun gebelik ve/veya fetüs/yeni doğan üzerinde zararlı etkileri bulunmaktadır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar uygun bir doğum kontrolü uygulamalıdır.

Gebelik dönemi:

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

Bununla birlikte, fetal tiroid bezi üstündeki etkileri yönünden, istisnai durumlar hariç gebelikte kullanımı kontrendikedir.

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

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

CORDARONE gerekli olmadıkça, istisnai durumlar haricinde gebelikte kullanılmamalıdır.

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 / Fertilitite

Amiodaronun erkek ve dişi sıçanlara 90 mg/kg/gün dozlarda uygulandığı fertilitite çalışmalarında, fertilitide 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 etkiler sistem organ sınıfına göre sınıflandırılmış ve aşağıda listelenen sıklık başlıkları altında sıralanmıştır:

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

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek:

- Hemolitik anemi
- Aplastik anemi
- Trombositopeni

Bilinmiyor:

- Nötropeni, agranülositoz
- Kemik iliği granülomu

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor:

- Anjiyonörotik ödem (Quincke ödemi)
- Şok dahil anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon

Endokrin hastalıkları (Bkz. Bölüm 4.4):

Yaygın:

- Hipotiroidizm
- Bazen ölümcül olabilen hipertiroidizm

Çok seyrek:

- Uygunsuz Antidiüretik Hormon Sekresyon Sendromu (SIADH)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Bilinmiyor:

- İştah azalması

Psikiyatrik hastalıklar:

Bilinmiyor:

- Konfüzyonel durum/deliryum
- Halüsinasyon

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 periferik duysal motor nöropati ve/veya miyopati (Bkz. Bölüm 4.4)

Çok seyrek:

- Genellikle dozun azaltılması ya da kesilmesinden sonra gerileyen serebellar tipte ataksi
- İyi huylu intrakranyal hipertansiyon (psödötümör serebri)
- Baş ağrısı
- Vertigo

Bilinmiyor:

- Parkinsonizm
- Parosmi

Göz hastalıkları:

Çok yaygın:

- Mikro birikimler

Genellikle pupillanın altındaki bölgeyle sınırlı olan mikrobirikimler çoğunlukla sadece slit lamba muayenesi ile ayırt edilebilir. Şiddetli ışıpta renkli halkaların görülmesi veya bulanık görmeye neden olabilirler.

- Korneal mikro birikimler

Korneal mikrobirikimler kompleks lipid tortularından oluşur ve tedavinin bırakılması ile geri dönüşlüdür. Tortular esasen benign olarak kabul edilir ve amiodaronun kesilmesini gerektirmez.

Çok seyrek:

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

Kardiyak hastalıklar:

Yaygın:

- Genellikle orta dereceli ve doza bağımlı bradikardi

Yaygın olmayan:

- Bazen kardiyak arrestin takip ettiği aritmi başlaması veya var olan aritminin kötüleşmesi (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)
- Sinoatrial blok ve değişik derecelerde AV blok gibi ileti bozuklukları (Bkz. Bölüm 4.4)

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, bronşiolitis obliterans organize pnömoni (BOOP) (Bkz. Bölüm 4.4)

Çok seyrek:

- Şiddetli solunum yetmezliği ve özellikle astımı olan vakalarda bronkospazm
- Bazen fatal sonuçlanabilen ve çoğunlukla cerrahi girişimden hemen sonra ortaya çıkan (yüksek dozda oksijenle etkileşme olasılığı üzerinde durulmuştur) erişkin akut solunum sıkıntısı sendromu (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5)

Bilinmiyor:

- Pulmoner hemoraji

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın:

- Genellikle yükleme tedavisi sırasında ortaya çıkan ve dozun azaltılmasıyla gerileyen benign gastrointestinal rahatsızlıklar (bulantı, kusma, tat almada bozukluklar)

Yaygın:

- Konstipasyon

Yaygın olmayan:

- Ağız kuruluğu

Bilinmiyor:

- Pankreatit/akut pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar:

Çok yaygın:

- Transaminaz düzeylerinde, dozun azaltılmasıyla, hatta kendiliğinden gerileyebilen,

genellikle orta dereceli (normalin 1,5-3 katı) izole yükselme

Yaygın:

- Yükselmiş serum transaminaz seviyeleri ve/veya sarılıkla birlikte görülen, bazen ölümcül olabilen, karaciğer yetmezliği dahil akut karaciğer bozuklukları

Çok seyrek:

- Bazen ölümcül olabilen kronik karaciğer hastalığı (siroz, psödo alkolik hepatit)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Çok yaygın:

- Fotosensitivite (Bkz. Bölüm 4.4)

Yaygın:

- Deri üzerinde, özellikle yüzde, mavimsi veya kurşuni renkte pigmentasyonlar; uzun süreli ve yüksek dozda tedavide ortaya çıkabilir ve bu pigmentasyonlar tedavinin kesilmesinden sonra yavaş yavaş kaybolur.
- Egzema

Çok seyrek:

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

Bilinmiyor:

- Ürtiker
- Toksik epidermal nekroliz/Stevens-Johnson sendromunu içeren bazen ölümcül olabilen şiddetli deri reaksiyonları
- Bullöz dermatit
- Eozinofili ve sistemik semptomlu ilaç reaksiyonu (DRESS)

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Lupus-like sendromu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek:

- Epididimo-orşit
- İmpotens

Bilinmiyor:

- Libido azalması

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Bilinmiyor:

- Granüloma, kemik iliği granülomu dahil.

Arařtırmalar:

Çok seyrek:

- Yüksek serum kreatinin düzeyi

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4. 9. Doz aşımı ve tedavisi

Amiodaronun akut doz aşımı ile ilgili çok az bilgi vardır. Birkaç vakada sinüs bradikardisi, kalp bloğu, ventriküler aritmi -özellikle de Torsades de pointes-, dolaşım yetersizliği ve karaciğer hasarı bildirilmiştir.

Doz aşımı halinde, genel destekleyici önlemlere ek olarak semptomatik tedavi yapılmalıdır. Hasta monitorize edilmelidir; bradikardi gelişmesi halinde beta-adrenerjik stimulanlar veya glukagon verilebilir.

Kendiliğinden düzelen ventriküler taşikardi atakları da ortaya çıkabilir. Amiodaronun farmakokinetik özellikleri nedeniyle, hasta yeterince uzun süre takip edilmeli ve özellikle kardiyak fonksiyonlar açısından izlenmelidir.

Amiodaron ve metabolitleri diyalizle vücuttan atılamaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Antiaritmikler: Sınıf III

ATC kodu: C01BD01

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. Amiodaron kalpteki katekolaminlerin metabolik ve biyokimyasal etkilerini ve Na⁺ ve K⁺ ile aktive edilmiş ATPaz'ı inhibe eder;
- Sinoatriyal, atriyal ve nodal iletide yavaşlamaya yol açar. Bu ileti kalp atım hızına bağlı olarak artar;
- İntraventriküler iletide değişiklik oluşturmaz;
- Refrakter evrelerde uzamaya ve atrial, nodal ve ventriküler düzeylerde miyokardın eksitabilitesinde azalmaya yol açar.
- Atriyoventriküler yolları 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 (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 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 hastalarınca %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 doyumuyla hızla ulaşılacak şekilde düzenlenmelidir.

Biyotransformasyon: Ana metaboliti desetilamiodaronudur. Amiodaron esas olarak CYP3A4 ve CYP2C8 tarafından metabolize edilir. Amiodaron ve metaboliti desetilamiodaron, in vitro ortamda CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 ve 2C8'i inhibe etme potansiyeline sahiptirler. Amiodaron ve desetilamiodaron, P-gp ve organik katyon taşıyıcı (OCT2) inhibisyonu

potansiyeline de sahiptir (bir çalışmada, OCT2 substratı olan kreatininin konsantrasyonunda %1,1 düzeyinde artış saptanmıştır). İn vivo veriler amiodaronun CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 ve P-gp substratlarıyla etkileşimlerini ortaya koymaktadır.

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

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası

Laktoz monohidrat

Magnezyum stearat

Polividon K90F

Susuz koloidal silika

Üretim sırasında elimine edilen yardımcı madde: Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Preparatın bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

Oda sıcaklığında (30°C'nin altında) saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

250 µm kalınlığında transparan PVC ve 20 µm kalınlığında alüminyum folyodan oluşan blister kullanılmaktadır.

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:

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No: 193 Levent
34394 Şişli - İstanbul
Tel: 0212 339 10 00
Faks: 0212 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI:

123/11

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsatlandırma tarihi: 16.10.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ: