

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amiodaron Stragen 50 mg/ml injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 50 mg amiodaronihydrokloridia.

Yksi 3 ml ampulli sisältää 150 mg amiodaronihydrokloridia.

Apuaine: yksi 3 ml ampulli steriiliä konsentraattia sisältää 60,6 mg bentsyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten (steriili konsentraatti)

Valmiste on kirkas vaaleankeltainen liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Amiodaron Stragenia käytetään vaikeiden rytmihäiriöiden hoitoon vain, jos muut hoidot ovat tehottomia tai jos muita hoitoja ei voi käyttää.

Wolff-Parkinson-Whiten oireyhtymään liittyvät takyarytmiat.

Kaikentyypiset takyarytmiat, kuten supraventrikulaariset, nodaaliset ja ventrikulaariset takykardiat; eteislepatus ja eteisvärinä; kammiovärinä; kun muut lääkkeet ovat osoittautuneet tehottomiksi tai aiheuttaneet hankalia haittavaikutuksia; tai kun invasiiviset rytmihäiriön korjaustoimenpiteet ovat vasta-aiheisia tai tehottomia.

4.2 Annostus ja antotapa

Antoreitit:

Laskimoon

Hoito aloitetaan (ja tilannetta yleensä seurataan) sairaalassa tai erikoislääkärin valvonnassa.

Amiodaron Stragenia voi käyttää, jos hoitovaste on saavutettava nopeasti tai jos hoidon toteuttaminen suun kautta annostellen ei ole mahdollista.

Infuusio:

Suosittelava kyllästysannos on yleensä 5 mg painokiloa kohti 250 ml:ssa 5 % glukoosi-infuusionestettä. Infuusio annetaan 20 minuutin – 2 tunnin kuluessa. Infuusio voidaan toistaa 2–3 kertaa seuraavien 24 tunnin aikana (enimmäisannos on 1 200 mg/24 h [noin 15 mg painokiloa kohti] enintään 500 ml:ssa 5 % glukoosi-infuusionestettä). Infuusionopeutta tulee säätää kliinisen vasteen mukaan (ks. kohta 4.4).

Injektio:

Hätätilanteessa potilaalle voi antaa lääkärin harkinnan mukaan 150–300 mg amiodaronihydrokloridia 10–20 ml:ssa 5 % glukoosi-infuusionestettä hitaana, vähintään 3 minuuttia kestäväenä injektiona.

Annos valmistetaan vetämällä 150 mg amiodaronia (= 1 ampulli) 10 ml injektioruiskuun ja täyttämällä ruisku sitten 5 % glukoosi-infuusionesteellä. Potilaalle on annettava puhdasta glukoosi-infuusionestettä heti injektion jälkeen, sillä amiodaroni aiheuttaa voimakasta laskimoärsytystä.

Seuraavan injektion saa antaa aikaisintaan 15 minuutin kuluttua ensimmäisestä, vaikka potilas onkin saanut vasta yhden ampullin (muussa tapauksessa voi kehittyä kollapsi, jota ei pystytä hoitamaan). Jos

potilas saa Amiodaron Stragenia tällä tavalla, on hänen vointiaan seurattava tarkasti esim. teho-osastolla (ks. kohta 4.4).

Siirtyminen laskimonsisäisestä hoidosta suun kautta toteutettavaan hoitoon:
Samanaikainen oraalinen hoito aloitetaan tavanomaisella kyllästysannoksella (200 mg kolmesti vuorokaudessa) heti, kun tyydyttävä hoitovaste on saavutettu. Tämän jälkeen Amiodaron Stragen –i.v. -hoito lopetetaan vähitellen.

Pediatriset potilaat

Amiodaronin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.
Saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2.

Valmisteen sisältämän bentsyylialkoholin vuoksi laskimoon annettava amiodaronihoito on vasta-aiheista vastasyntyneillä, imeväisillä ja alle 3-vuotiailla lapsilla.

Iäkkäät potilaat:

Kuten kaikille muillekin, iäkkäille potilaille tulisi käyttää pienintä tehokasta annosta. Ei ole näyttöä siitä, että tämän potilasryhmän annostusta tarvitsisi muuttaa, mutta liian suuret annokset saattavat aiheuttaa iäkkäille potilaille herkemmin bradykardiaa ja johtumishäiriöitä. Kilpirauhasen toimintaa on syytä seurata erityisen tarkasti (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).

Lisätietoja yhteensopimattomuuksista löytyy kohdasta 6.2.

Kardiopulmonaalinen elvytys:

Suositusannos defibrillaation reagoimattoman kammiovärinän/sykkeettömän kammiotakykardian hoidossa on 300 mg (tai 5 mg painokiloa kohti) 20 ml:ssa 5 % glukoosi-infusionestettä. Lääke annetaan nopeana injektiona, jonka jälkeen potilaalle tulee antaa puhdasta glukoosi-infusionestettä, sillä amiodaroni aiheuttaa voimakasta laskimoärsytystä. Lisäannoksena voidaan antaa harkinnan mukaan 150 mg (tai 2,5 mg painokiloa kohti) laskimoon, jos kammiovärinä jatkuu.

Lisätietoja yhteensopimattomuuksista löytyy kohdasta 6.2.

Maksan ja munuaisten vajaatoiminta:

Suun kautta annetun pitkäkestoisen amiodaronihoidon perusteella arvioituna maksan tai munuaisten toimintahäiriöt eivät vaadi annostuksen muuttamista, mutta iäkkäiden potilaiden vointia on syytä seurata tarkasti esim. teho-osastolla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys jodille, amiodaronihydrokloridille tai apuaineille. (Yksi ampulli sisältää noin 56 mg jodia).

Sinusbradykardia, SA-katkos ja sairas sinus -oireyhtymä, paitsi jos potilaalla on tahdistin (sinuspysähdyksen riski). AV-katkos, bifaskikulaarinen tai trifaskikulaarinen johtumishäiriö, jos potilaalla ei ole tahdistinta.

Merkit kilpirauhasen toimintahäiriöstä, tai anamneesissa oleva kilpirauhasen toimintahäiriö.

Vaikea hengitysvajaus, verenkiertokollapsi tai vaikea valtimoverenpaineen lasku.

Hypotensio, sydämen vajaatoiminta ja kardiomyopatia ovat vasta-aiheita Amiodaron Stragenin antamiselle bolusinjektiona.

Lääkkeitä, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, ei saa käyttää samanaikaisesti Amiodaron Stragenin kanssa (ks. kohta 4.5).

Valmisteen sisältämän bentsyylialkoholin vuoksi laskimoon annettava amiodaronihoito on vasta-aiheista vastasyntyneillä, imeväisillä ja alle 3-vuotiailla lapsilla.

Yllä mainitut vasta-aiheet eivät koske amiodaronin käyttöä defibrillaation reagoimattoman potilaan kardiopulmonaalisessa elvytyksessä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tätä valmistetta saa käyttää vain, jos muut rytmihäiriölääkkeet ovat osoittautuneet tehottomiksi, ja potilasta on seurattava hoidon aikana tiiviisti keuhkoihin, kilpirauhaseen ja maksaan kohdistuvien haittavaikutusten varalta. Tätä valmistetta saa antaa raskauden aikana vain, jos rytmihäiriöt vaarantavat äidin ja sikiön hengen. Vastasyntyntä on seurattava tarkasti kilpirauhasen toimintahäiriöiden varalta.

Tämän valmisteen antamista laskimoinjektiona ei yleensä suositella hemodynaamisten riskien (vaikea hypotonia, verenkiertokollapsi) vuoksi, ja lääke tulisikin antaa aina laskimoinfuusiona, mikäli se on mahdollista. Laskimoinjektioon saa turvautua vain hätätilanteissa muiden hoitojen epäonnistuttua, ja injektioon saa antaa vain sydänosastolla jatkuvassa seurannassa (EKG, verenpaine). Laimentamattoman injektioneesten käyttöä ei kokemuksen puutteen vuoksi suositella.

Annostus on noin 5 mg painokiloa kohti, ja lääke annetaan vähintään 3 minuuttia kestäväenä injektiona (paitsi defibrillaatioon reagoimattoman kammiovärinän kardiopulmonaalisessa elvytyksessä). Saman laskimoyhteyden kautta ei saa injisoida muita lääkevalmisteita. Jos amiodaronihydrokloridin antoa on tarkoitus jatkaa, se on tehtävä laskimoinfuusion kautta.

Pediatriset potilaat:

Amiodaron Stragen sisältää bentsyylialkoholia (20 mg/ml). Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa toksisia reaktioita ja allergisia reaktioita imeväisille ja alle 3-vuotiaille lapsille.

Sydänhäiriöt:

Amiodaronihydrokloridilla ei ole juurikaan proarytmistä vaikutusta. Uusia rytmihäiriöitä ja hoidettujen rytmihäiriöiden pahenemista on kuitenkin ilmoitettu, ja nämä vaikutukset ovat joskus johtaneet kuolemaan. On tärkeää, joskin vaikeaa, erottaa onko kyse lääkkeen tehottomuudesta vai proarytmisestä vaikutuksesta riippumatta siitä, liittyykö tähän oireeseen sydämen toiminnan heikkenemistä. Proarytmisiä vaikutuksia esiintyy yleensä lääkeyhteisvaikutusten ja/tai elektrolyyttihäiriöiden yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Liian suuri annos voi aiheuttaa vaikeaa bradykardiaa ja johtumishäiriöitä, jotka muistuttavat idioventrikulaarista rytmiä. Tämä koskee etenkin iäkkäitä potilaita sekä digitalishoitoa saavia potilaita. Tällaisessa tilanteessa Amiodaron Stragen -hoito tulisi keskeyttää. Potilaalle voi tarvittaessa antaa beetareseptoreja stimuloivia lääkkeitä tai glukagonia. Amiodaronihydrokloridin puoliintumisaika on pitkä, joten tahdistimen asennusta on harkittava jos potilaalle kehittyä pahoja oireita aiheuttava bradykardia.

Amiodaronihydrokloridin farmakologiset vaikutukset aiheuttavat EKG-muutoksia: QT-ajan pitenemistä (liittyy repolarisaation pitenemiseen) ja mahdollisesti U-aaltoja sekä T-aaltojen poikkeavuuksia. Nämä muutokset eivät johdu toksisuudesta.

Keuhkohäiriöt:

Laskimoon annetun amiodaronihydrokloridin on hyvin harvinaisissa tapauksissa ilmoitettu aiheuttaneen interstitiaalista pneumoniittia. Jos sitä epäillään, potilaan keuhkot on röntgenkuvattava. Amiodaronihydrokloridihoidon tarve tulee arvioida uudelleen, sillä interstitiaalinen pneumoniitti korjaantuu yleensä, jos amiodaronihydrokloridihoidon lopetetaan ajoissa. Kortikosteroidihoitoa tulee harkita (ks. kohta 4.8).

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on todettu vaikeita, joskus kuolemaan johtavia hengityskomplikaatioita (akuuttia hengitysvajausoireyhtymää) yleensä heti kirurgisen toimenpiteen jälkeen. Tämä voi johtua interaktiosta korkean happipitoisuuden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Maksahäiriöt:

Vaikeaa ja joskus kuolemaan johtavaa hepatosellulaarista vajaatoimintaa voi esiintyä 24 tunnin kuluessa siitä, kun potilas on saanut amiodaronihydrokloridia laskimoon. Siksi transaminaasiarvojen huolellinen seuranta tulisi aloittaa heti amiodaronihydrokloridihoidon aloittamisen jälkeen. (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on syytä noudattaa, jos potilaalla on hypotensio, kompensoimaton kardiomyopatia tai vaikea sydämen vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.3).

Amiodaron Stragenia saa antaa vain sairaalassa ja jatkuvassa EKG- ja verenpaine seurannassa.

Toistuvat tai jatkuvat infuusiot perifeeriseen laskimoon voivat aiheuttaa pistoskohdan reaktioita (ks. kohta 4.8). Jos potilaan arvellaan tarvitsevan toistuvia infuusioita tai jatkuvaa infuusiota, lääke tulisi antaa mieluiten keskuslaskimokatetrin kautta.

Infusiona annettava Amiodaron Stragen voi pienentää tippakokoa, joten infuusionopeutta tulee tarvittaessa säätää.

Anestesia:

Nukutuslääkärille on kerrottava ennen leikkausta, että potilas saa amiodaronihydrokloridia (ks. kohta 4.5).

Lääkeyhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5).

Amiodaronin ja seuraavien lääkkeiden yhteiskäyttöä ei suositella: beetasalpaajat ja sydämen sykettä hidastavat kalsiuminestäjät (verapamiili, diltiatseemi), jotka voivat aiheuttaa hypokalemiaa.

Jos potilas käyttää samanaikaisesti amiodaronia ja simvastatiinia, saa simvastatiiniannos olla enintään 20 mg/vrk.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Amiodaronin puoliintumisaika on pitkä ja vaihteleva (noin 50 vuorokautta), joten yhteisvaikutuksia voi ilmetä sekä muiden samanaikaisten lääkitysten kanssa että amiodaronihoidon lopettamisen jälkeen käytettyjen lääkkeiden kanssa.

Vasta-aiheet yhdistelmät:

Yhdistelmähoito seuraavien QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), koska kääntyvien kärkien takykardian riski suurenee:

Ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet, esim. kinidiini, prokaiiniamiidi, disopyramidi.

Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, esim. sotaloli, bretyyli.

Laskimoon annettava erytromysiini, sulfa-trimetopriimi ja pentamidiini.

Tietyt psykoosilääkkeet, esim. klooripromatsiini, tioridatsiini, flufenatsiini, pimotsidi, haloperidoli, amisulpridi ja sertindoli.

Litium ja trisykliset masennuslääkkeet, esim. doksepiini, maprotiiliini, amitriptyliini.

Tietyt antihistamiinit, esim. terfenadiini, astemitsoli, mitsolastiini.

Malerialääkkeet, esim. kiniini, meflokiini, klorokiini, halofantriini.

Yhdistelmät, joita ei suositella:

Yhdistelmähoitoa seuraavien lääkkeiden kanssa ei suositella:

Beetasalpaajat ja tietyt kalsiuminestäjät (diltiatseemi, verapamiili), koska ne saattavat voimistaa negatiivisia kronotrooppisia vaikutuksia ja aiheuttaa johtumishäiriöitä.

Suolen toimintaa stimuloivat laksatiivit, koska ne voivat aiheuttaa hypokalemiaa ja suurentaa kääntyvien kärkien takykardian riskiä. Muuntotyypisiä ulostuslääkkeitä voi käyttää.

Varovaisuutta vaativat yhdistelmät:

Varovaisuutta on noudatettava, jos samanaikaisesti käytetään seuraavia mahdollisesti hypokalemiaa ja/tai hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä: diureetit, systeemiset kortikosteroidit, tetrakosaktidi, laskimoon annettava amfoterisiini.

Jos potilaalle kehittyy hypokalemia, se on korjattava ja QT-aikaa on seurattava. Jos potilaalle kehittyy kääntyvien kärkien takykardia, ei rytmihäiriölääkkeitä saa antaa. Tahdistusta voi harkita, ja potilaalle voi antaa magnesiumia laskimoon.

Oraaliset antikoagulantit:

Amiodaronihydrokloridi suurentaa oraalisten antikoagulanttien (varfariinin) pitoisuuksia plasmassa estämällä CYP 2C9:n toimintaa. Varfariiniannosta on pienennettävä asianmukaisesti. Protrombiiniaikaa olisi hyvä seurata aiempaa tiiviimmin sekä amiodaronihydrokloridin käytön aikana että sen jälkeen.

Digoksiini:

Amiodaron Stragenin antaminen potilaalle, joka saa jo digoksiinia, suurentaa plasman digoksiinipitoisuutta ja saattaa siis aiheuttaa korkeisiin digoksiinipitoisuuksiin liittyviä oireita ja merkkejä. Kliinistä seuranta, EKG-seuranta ja biologista seuranta suositellaan, ja digoksiiniannosta on yleensä pienennettävä. Myös syketiheyteen ja AV-johtumiseen kohdistuvat synergistiset vaikutukset ovat mahdollisia.

Fenytoiini:

Amiodaronihydrokloridi suurentaa fenytoiinin pitoisuuksia plasmassa estämällä CYP 2C9:n toimintaa. Fenytoiiniannosta on pienennettävä jos potilaalle kehittyä yliannostuksen merkkejä, ja plasman fenytoiinipitoisuus on syytä mitata.

Flekainidi:

Flekainidin pitoisuus plasmassa saattaa nousta CYP 2D6:n eston seurauksena, joten flekainidiannosta on muutettava.

Sytokromi P450 3A4:n vaikutuksesta metaboloituvat lääkeaineet:

Kun tällaisia lääkkeitä annetaan samanaikaisesti amiodaronihydrokloridin (CYP 3A4:n estäjä) kanssa, niiden pitoisuudet plasmassa saattavat nousta, mikä puolestaan saattaa voimistaa niiden toksisuutta.

Siklosporiini:

Amiodaronihydrokloridin ja siklosporiinin yhteiskäyttö saattaa suurentaa siklosporiinin pitoisuutta plasmassa. Annosta on muutettava.

Fentanyyli:

Amiodaronihydrokloridin ja fentanyylin yhteiskäyttö saattaa voimistaa fentanyylin farmakologisia vaikutuksia ja suurentaa toksisuusriskiä.

Muut CYP 3A4:n vaikutuksesta metaboloituvat lääkeaineet:

Lidokaiini, takrolimuusi, sildenafili, ergotamiini, simvastatiini ja muut CYP 3A4:n vaikutuksesta metaboloituvat statiinit (lihastoksisuuden riski suurenee).

Yhteisvaikutukset muiden CYP 450 -isoentsyymien substraattien kanssa:

In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että amiodaroni pystyy estämään päämetaboliittinsa välityksellä myös CYP 1A2:n, CYP 2C19:n ja CYP 2D6:n toimintaa. Jos lääkkeitä, joiden metabolia riippuu CYP 1A2-, CYP 2C19- ja CYP 2D6-entsyymeistä, annetaan samanaikaisesti amiodaronin kanssa, niiden pitoisuudet plasmassa todennäköisesti nousevat.

Greippimehu:

Greippimehu estää sytokromi P450 3A4:n toimintaa ja saattaa suurentaa amiodaronihydrokloridin pitoisuutta plasmassa. Greippimehua tulee välttää amiodaronihydrokloridihoidon aikana.

Yleisanestesia:

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas tarvitsee yleisanestesiaa tai saa suuriannoksista happihoitoa. On jonkin verran näyttöä siitä, että amiodaroni saattaa suurentaa komplikaatoriskiä (atropiiniin reagoimaton bradykardia, hypotonia, minuuttitilavuuden pieneneminen) yleisanestesian aikana. Akuuttia hengitysvajausoireyhtymää on todettu muutamissa tapauksissa, yleensä heti kirurgisen toimenpiteen jälkeen. Tämä saattaa johtua interaktiosta korkean happipitoisuuden kanssa.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus:

Tämän valmisteen turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävästi kokemusta.

Ottaen huomioon, että amiodaronihydrokloridi vaikuttaa sikiön kilpirauhaseen, sitä ei pitäisi käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys:

Amiodaronihydrokloridi erittyy rintamaitoon huomattavan suurina pitoisuuksina. Jos hoito on imetysaikana välttämätöntä tai jos amiodaronihydrokloridia on käytetty raskauden aikana, rintaruokinta on lopetettava.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jotkin kohdassa 4.8 mainitut haittavaikutukset saattavat heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä. Tällä ei kuitenkaan ole merkitystä, sillä Amiodaron Stragenia saa antaa vain sairaalassa tai ensihoitotilanteissa.

4.8 Haittavaikutukset

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</i>	<i>Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ $< 1/1\ 000$)</i>	<i>Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$, <i>tuntematon</i> (<i>koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin</i>))</i>
Immuunijärjestelmä:		Bentsyylialkoholi (apuaine) voi aiheuttaa yliherkkyysoireita	Anafylaktinen sokki
Hermosto:			Hyvänlaatuinen kallonsisäisen paineen nousu (pseudotumor cerebri), päänsärky
Sydän:	Bradykardia (yleensä keskivaikea)		Huomattava bradykardia tai amiodaronihydrokloridihoidon keskeyttäminen edellyttävä sinuslysähdys etenkin potilailla, joilla on sinussolmukkeiden toimintahäiriö ja/tai iäkkäillä potilailla Rytmihäiriön ilmaantuminen tai paheneminen, joka voi joskus johtaa sydänpysähdykseen
Verisuonisto:	Verenpaineen lasku (yleensä keskivaikea ja ohimenevä). Vaikeita hypotonia- ja kollapsitapauksia on ilmoitettu yliannostuksen ja liian nopean injektioyhteydessä.		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:			Interstitiaalinen pneumoniitti. Vaikeat ja joskus kuolemaan johtavat hengityselinkomplikaatiot

<i>Elinjärjestelmä</i>	<i>Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)</i>	<i>Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$ $< 1/1\ 000$)</i>	<i>Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin))</i>
			(akuutti hengitysvajausoireyhtymä). Bronkospasmi ja/tai apnea vaikeassa hengitysvajauksessa, etenkin astmaatikoilla.
Ruoansulatuselimistö:			Pahoinvointi
Maksa ja sappi:			Yksittäisiä seerumin transaminaasien nousuja, jotka ovat yleensä keskivaikeita (1,5–3-kertaisia normaaliarvoihin nähden), on esiintynyt hoidon alkuvaiheessa. Arvot voivat normalisoitua annosta pienentämällä tai jopa itsestään. Akuutit ja joskus kuolemaan johtavat maksahäiriöt, joihin liittyy seerumin transaminaasiarvojen nousua ja/tai keltaisuutta (myös maksan vajaatoimintaa)
Iho ja ihonalainen kudokset:			Hikoilu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:	Pistoskohdan reaktiot, kuten kipu, punoitus, turvotus, nekroosi, ekstravasaatio, infiltraatio, tulehdus, induraatio, tromboflebiitti, flebiitti, selluliitti, infektio, pigmenttimuutokset		

4.9 Yliannostus

Amiodaronihydrokloridin akuuteista yliannostuksista on saatavana jonkin verran tietoa. Joissakin tapauksissa on raportoitu sinusbradykardiaa, sydänkatkoksia, kammiotakykardiaa, kääntyvien kärkien takykardiaa, verenkiertohäiriöitä ja maksavaurioita.

Oireet:

Huimaus, päänsärky, AV-katkos, bradykardia, rytmihäiriöt, sydämen vajaatoiminta, verenpaineen lasku, pahoinvointi, oksentelu (ks. myös kohta 4.8).

Hoito:

Yliannostustapauksessa ryhdytään yleisiin tukitoimiin, ja sen lisäksi potilaalle tulee antaa oireenmukaista hoitoa. Potilasta on seurattava, ja mahdollisen bradykardian hoitoon voi käyttää beetareseptoreita stimuloivia lääkkeitä tai glukagonia. Myös itsestään korjaantuvaa kammiotakykardiaa voi esiintyä. Amiodaronihydrokloridin farmakokineettisen profiilin takia potilasta (etenkin sydämen toimintaa) tulee seurata riittävän perusteellisesti ja tarpeeksi pitkään.

Jos epäillään yliannostusta, infuusio tulee keskeyttää.
Amiodaronihydrokloridi ja sen metaboliitit eivät dialysoidu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rytmihäiriölääkkeet, ryhmä III; ATC-koodi: C01B D01

Amiodaroni on diijodattu bentsofuraanijohdos, joka luokitellaan ryhmän III rytmihäiriölääkkeeksi, koska se pidentää sydämen aktiopotentialin kestoa sekä eteisen että kammion myosyyteissä salpaamalla K^+ -kanavia (sekä ”delayed rectifier” K^+ -virtauksen nopeasti aktivoituvia I_{Kr} -kanavia että hitaasti aktivoituvia I_{Ks} -kanavia). Se siis pidentää aktiopotentialin refraktaarivaihetta, vähentää ektopioita ja kiertoaktivaation aiheuttamia rytmihäiriöitä sekä pidentää QT_c -aikaa EKG-tutkimuksessa. Tämän lisäksi amiodaroni salpaa myös Na^+ -virtausta (ryhmän I vaikutus) ja Ca^{2+} -virtausta (ryhmän IV vaikutus). Näistä vaikutuksista jälkimmäinen saattaa pidentää johtumisaikaa sinussolmukkeessa ja eteis-kammiosolmukkeessa. Pitkäaikaiskäytössä amiodaroni ilmeisesti myös estää sydänlihassolujen ionikanavia pumppaamasta ioneja solulimalkalvostolta solukalvolle. Nämä vaikutukset saattavat edistää amiodaronin elektrofysiologisia vaikutuksia sydämeen pitkäaikaiskäytössä. Tämän lisäksi amiodaroni salpaa ei-kilpailevasti sekä beeta- että alfa-adrenergisia reseptoreja, joten sillä on myös hemodynaamisia vaikutuksia: se laajentaa sepelvaltimoita ja ääreisverisuonia ja laskee siten systeemistä verenpainetta. Amiodaronin aikaansaama beetasalpaus aiheuttaa ilmeisesti negatiivisia inotrooppisia, negatiivisia kronotrooppisia ja negatiivisia dromotrooppisia vaikutuksia. Amiodaroni on jodotyroniini-5'-monodejodinaasin (tärkein T4:ää T3:ksi konvertoiva entsyymi) voimakas estäjä. Jotkin amiodaronin vaikutukset muistuttavat hypotyreoosin vaikutuksia, mikä saattaa johtua kilpirauhashormonien synteessin estosta. Rotilla on todettu seerumin tyreotropiinin (TSH), tyroksiinin (T4) ja käänteis-trijodotyroniinin (rT3) pitoisuuksien nousua ja seerumin trijodotyroniinin (T3) pitoisuuksien laskua, mikä johtuu T4:n vähentyneestä konversiosta T3:ksi. Nämä kilpirauhasen toimintaa estävät vaikutukset saattavat tehostaa sydämeen kohdistuvia elektrofysiologisia vaikutuksia. Amiodaronin päämetaboliitilla, desetyyliamiodaronilla, on lähtöainetta muistuttavia elektrofysiologisia vaikutuksia sydämeen.

Lapsilla ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia.

Julkaistuissa tutkimuksissa amiodaronin turvallisuutta arvioitiin 1 118 lapsipotilaalla, joilla oli erilaisia rytmihäiriöitä. Seuraavia annoksia käytettiin lapsilla kliinisissä tutkimuksissa.

Suun kautta

- Aloitusannos: 10–20 mg/kg/vrk 7–10 päivän ajan (tai $500 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$, jos käytetään neliömetrejä)
- Ylläpitoannos: pienintä tehokasta annosta tulee käyttää. Annos saattaa vaihdella yksilöllisen vasteen mukaan välillä 5–10 mg/kg/vrk (tai $250 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$, jos käytetään neliömetrejä).

Laskimoon

- Aloitusannos: 5 mg/kg 20 minuutin–2 tunnin aikana
- Ylläpitoannos: 10–15 mg/kg/vrk muutamasta tunnista useampaan päivään

Suun kautta annettava hoito voidaan tarvittaessa aloittaa samanaikaisesti tavanomaisella aloitusannoksella.

5.2 Farmakokinetiikka

Amiodaronihydrokloridin farmakokinetiikka on tavallisesta poikkeava ja monimutkainen, eikä sitä ole vielä täysin selvitetty. Suun kautta annettu amiodaronihydrokloridi imeytyy vaihtelevasti, ja enterohepaattinen kierto saattaa hidastaa imeytymistä. Päämetaboliitti on desetyyliamiodaroni. Amiodaronihydrokloridi sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (> 95 %). Se erittyy pääasiassa

ulosteeseen, ja munuaisten kautta tapahtuva eliminaatio on minimaalista. Eräissä tutkimuksissa amiodaronihydrokloridia annettiin laskimoon sekä terveille vapaaehtoisille että potilaille, ja kaksitilamallista lasketut jakautumistilavuudet ja kokonaispuhdistumat verestä olivat samankaltaisia molemmissa ryhmissä. Laskimoinjektiona annetun amiodaronihydrokloridin eliminaatio näytti olevan biekspontiaalista, ja jakautumisvaihe kesti noin 4 tuntia. Erittäin korkea jakautumistilavuus ja suhteellisen vähäiset pitoisuudet keskitilassa viittaavat siihen, että amiodaronihydrokloridi jakautuu suuressa määrin kudoksiin. Kun amiodaronihydrokloridia annettiin 400 mg:n bolusinjektio laskimoon, terminaalinen $T_{1/2}$ oli noin 11 tuntia.

Lapsilla ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia. Rajallisissa julkaistuissa lapsipotilaita koskevissa tiedoissa ei ole eroja aikuisiin verrattuna.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Kroonista toksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa amiodaroni aiheutti keuhkovaurioita (fibroosia ja fosfolipidoosia) hamstereille, rotille ja koirille sekä keskushermoston häiriöitä rotille. Keuhkovauriot johtuivat ilmeisesti enimmäkseen oksidatiivisesta stressistä ja vapaista radikaaleista. Amiodaroni aiheutti rotille myös maksavaurioita. Amiodaronin vaikutukset seerumin lipideihin saattavat johtua epäsuorasti plasman kilpirauhashormonipitoisuuksien muutoksista.

Amiodaroni on voimakkaasti fototoksista. UV-säteilyn tiedetään voivan aiheuttaa sytotoksisten vapaiden radikaalien muodostusta amiodaronin läsnä ollessa. Tämä saattaa aiheuttaa sekä akuutteja fototoksisia reaktioita että DNA-vaurioita (fotomutageenisuutta) ja niistä johtuvia syöpiä. Näitä amiodaroniin mahdollisesti liittyviä vaikeita haittavaikutuksia ei ole toistaiseksi tutkittu. Amiodaronin mahdollisesta fotomutageenisuudesta ja syöpää aiheuttavista vaikutuksista ei siis ole tietoa. Rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa amiodaroni aiheutti tavallista enemmän kilpirauhasen follikkelisolujen kasvaimia (annoksilla ≥ 5 mg/kg/vrk (urokset) ja ≥ 16 mg/kg/vrk (naaraat)). Nämä vaikutukset näyttäisivät johtuvan amiodaronin vaikutuksista kilpirauhashormonien synteesiin ja/tai vapautumiseen. Näiden tutkimusten perusteella ei voi tehdä johtopäätöksiä amiodaronin mahdollisesti syöpää aiheuttavista vaikutuksista terapeuttisessa käytössä ihmisillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Bentsyylialkoholi
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

Amiodaron Stragen ei sovi käytettäväksi suolaliuksen kanssa, joten sen saa laimentaa vain 5 % glukoosi-infuusionesteellä. Liuokset, jotka sisältävät vähemmän kuin 2 ampullia Amiodaron Stragenia 500 ml:ssa 5 % glukoosi-infuusionestettä, eivät ole stabiileja, eikä niitä saa käyttää.

Seuraavia vaikuttavia aineita, käyttöönvalmistukseen/laimennukseen käytettäviä liuoksia ja laitteita/välineitä ei saa käyttää samanaikaisesti amiodaronihydrokloridin kanssa: DEHP:n (di-2-etyyliheksyyliftalaatti) kaltaisia pehmittimiä sisältävien antolaitteiden tai välineiden käyttö samanaikaisesti amiodaronihydrokloridin kanssa voi aiheuttaa DEHP:n liukenemistä. Jotta

potilas ei altistuisi DEHP:lle, käyttövalmis laimennettu amiodaronihydrokloridi-infusioneste tulisi antaa mieluiten sellaisilla välineillä, jotka eivät sisällä DEHP:tä.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Käyttövalmiiksi saatettu/laimennettu liuos: Glukoosi-infusionesteellä (5 %) laimennetun liuoksen kemiallinen ja fysikaalinen stabiliteetti on osoitettu 36 tunnin ajalta 25 °C:n lämpötilassa valolle altistettuna.

Mikrobiologisista syistä käyttövalmiiksi laimennettu liuos tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja säilytysolosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2–8 °C:n lämpötilassa, mikäli laimentaminen ei ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttövalmiiksi saatetun/laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

3 ml liuosta sisältävä, kirkaasta tyypin I lasista valmistettu ampulli.

Pakkauskoot: 5 x 1 ampulli, 10 x 1 ampulli.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Laimentamisen on tapahduttava aseptisesti. Liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen potilaalle antoa. Liuoksen saa käyttää vain, jos se on kirkas eikä siinä ole hiukkasia.

Alle 300 mg amiodaronia (2 ampullia) 500 ml:ssa glukoosi-infusionestettä sisältävät liuokset eivät ole stabiileja, eikä niitä saa käyttää. Amiodaroni-infusionesteeseen ei missään tapauksessa saa sekoittaa muita yhdisteitä.

Amiodaron Stragenin saa laimentaa vain 5 % glukoosi-infusionesteellä.

Amiodaron Stragenia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samassa ruiskussa.

Laskimoinfuusio:

Potilaalle määrätty annos laimennetaan 250 ml:lla 5 % glukoosi-infusionestettä. Ks. kohta 4.2.

Laskimoinjektio:

150–300 mg (eli 3–6 ml Amiodaron Stragenia) laimennetaan 10–20 ml:lla 5 % glukoosi-infusionestettä. Ks. kohta 4.2.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Stragen Nordic A/S
Hesselvej 41, Ganløse
3660 Stenløse
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

22790

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.03.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.06.2011