

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amiodasan 50 mg/ml injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 50 mg amiodaronihydrokloridia. Yksi 3 ml injektiopullo sisältää 150 mg amiodaronihydrokloridia.

Apuaine: 60,6 mg bentsyylialkoholia / injektiopullo, jossa 3 ml konsentraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Kirkas, kellertävä liuos.

Liuoksen pH: 4,4

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Hoito tulee aloittaa ja sitä tulee normaalisti seurata vain sairaalassa tai erikoislääkärin valvonnassa.

Amiodasan on tarkoitettu vain vaikeiden rytmihäiriöiden hoitoon, jos muilla hoidoilla ei saavuteta vastetta tai muita hoitoja ei voida käyttää:

- Wolff-Parkinson-Whiten oireyhtymään liittyvät takyarytmiat,
- henkeä uhkaavat kammioarytmiat, kuten kammiotakykardia (myös sitkeä kammiotakykardia) tai kammiovärinäjakso, elvytys sydänpysähdyksissä defibrillaatioon reagoimattoman kammiovärinän yhteydessä; jos muita vaikuttavia aineita ei voida käyttää,
- kaikki takyarytmiat, mm. supraventrikulaarinen takykardia, nodaalitakykardia ja kammiotakykardia, eteislepatus ja eteisvärinä.

Amiodasania voidaan käyttää, jos nopea vaste on tarpeen tai lääkkeen anto suun kautta ei ole mahdollista.

4.2 Annostus ja antotapa

Amiodasania tulee käyttää vain oloissa, joissa sydäntoiminnan seuranta, defibrillaatio ja sydämentahdistus ovat mahdollisia.

Amiodasania voidaan käyttää ennen sähköistä rytminsiirtoa.

Antoreitit:

Laskimoon

Amiodasan tulee antaa keskuslaskimoon paitsi silloin, kun sitä käytetään elvytykseen potilaalle, jonka sydän on pysähtynyt defibrillaatioon reagoimattoman kammiovärinän yhteydessä. Tällöin valmiste voidaan antaa ääreislaskimoon (ks. kohta 4.4).

Infuusio

Aloitussannos:

Tavanomainen suositussannos on 5 mg/kg infuusiona laskimoon 20 min–2 h aikana. Lääke annetaan laimennettuna 250 millilitraan 5 % glukoosi-infuusionestettä. Infuusio voidaan toistaa, kuitenkin niin, että enimmäissannos on 1 200 mg amiodaronia (noin 15 mg/kg) enintään 500 millilitrassa 5 %

glukoosi-infusionestettä. 24 tuntia kohti. Infusionopeus sovitetaan kliinisen vasteen perusteella (ks. kohta 4.4).

Ylläpitoannos:

10-20 mg/kg fysiologisessa glukoosiliuoksessa 24 tunnin välein (keskimäärin 600-800 mg/24 tuntia, enimmäisannoksen ollessa 1200 mg/24 tuntia, vastaten 4-5 ampullia, korkeintaan 8 ampullia) muutaman päivän ajan. Älä käytä alle 300 mg/500 ml konsentraatiota liuoksen stabiilina pysymisen varmistamiseksi äläkä lisää muita lääkeaineita infuusionesteeseen.

Paikallisten reaktioiden (flebiitti) välttämiseksi, älä käytä yli 3 mg/ml konsentraatiota.

Toistuva tai jatkuva infuusio ääreislaskimon kautta voi johtaa paikallisiin reaktioihin (inflammaatio). Aina kun on tarkoitus käyttää toistuvaa tai jatkuvaa infuusiota, annostelu keskuslaskimon kautta on suositeltavaa.

Injektio

Äärimmäisissä kliinisissä hätätapauksissa amiodaroni voidaan lääkärin päätöksestä antaa hitaana injektiona (150–300 mg lääkettä laimennettuna 10–20 millilitraan 5% glukoosi-infusionestettä) vähintään 3 minuutin kuluessa. Tätä ei saa toistaa, ennen kuin vähintään 15 minuuttia on kulunut. Jos potilas saa tällaista Amiodasan-hoitoa, hänen tilaansa on seurattava huolellisesti esimerkiksi teho-osastolla (ks. kohta 4.4).

Siirtyminen laskimoon annettavasta hoidosta oraaliseen hoitoon

Heti, kun riittävä vaste saavutetaan (jos mahdollista, aloitetaan hoito suun kautta ylläpitoannoksella infuusion ensimmäisenä päivänä), aloitetaan samanaikainen oraalinen hoito tavanomaisilla aloitusannoksilla (ts. 200 mg x 3). Tämän jälkeen Amiodasanin käyttö lopetetaan vähitellen.

Jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä amiodaronia että simvastatiinia, simvastatiiniannos ei saa olla yli 20 mg/vrk.

Pediatriset potilaat

Amiodaronin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Tällä hetkellä käytettävissä oleva tieto on mainittu kohdissa 5.1 ja 5.2.

Amiodaronin laskimoon annostelu on vasta-aiheista vastasyntyneille ja alle 3-vuotiaille lapsille, koska injektio sisältää bentsyylialkoholia.

lääkät potilaat

Kuten kaikkien potilaiden kohdalla, on tärkeää käyttää pienintä tehokasta annosta. Tarvittavan annostuksen ei tiedetä olevan tässä potilasryhmässä muista potilasryhmistä poikkeava. lääkäät potilaat voivat kuitenkin olla alttiimpia saamaan bradykardiaa ja johtumishäiriöitä, jos lääkettä annetaan liian suurina annoksina. Kilpirauhasen toimintaa tulee seurata erityisen tarkoin (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 4.8).

Elvytys

On suositeltavaa antaa lääke keskuslaskimoyhteyden kautta, jos sellainen on välittömästi saatavilla. Muussa tapauksessa lääke on annettava ääreislaskimoon. Tällöin valitaan suuri ääreislaskimo, jossa on mahdollisimman suuri virtaus. Lääke voidaan mahdollisesti antaa myös hitaana injektiona vähintään 3 minuutin kuluessa, minkä jälkeen potilaalle annetaan 200 ml infuusionestettä. Muita lääkeaineita ei saa antaa samassa ruiskussa amiodaronin kanssa. Amiodaroni voi aiheuttaa vaikeaa laskimoärsytystä, joten laskimo on huuhdeltava huolella bolusinjektio jälkeen. Jos potilaalla on pitkittynyt, vaikeahoitoinen kammiovärinä, hänelle voidaan adrenaliinin annos ja defibrillaation jälkeen antaa 300 mg bolusinjektio amiodaronia ja tämän jälkeen tarvittaessa vielä 150 mg bolusinjektio amiodaronia.

Jos potilaalla on kammiovärinä tai sykkeetön kammiotakykardia, joka ei reagoi defibrillaatioon, suositusannos on 300 mg (tai 5 mg/kg) amiodaronia. Lääke laimennetaan 20 millilitraan 5 % glukoosi-infuusionestettä ja annetaan nopeana injektiona. 150 mg lisäannoksen (tai 2,5 mg/kg lisäannoksen) antamista laskimoon voidaan harkita, jos kammiovärinä jatkuu.

Potilaat, joilla on maksa- tai munuaisvaivoja

Pitkäaikaisen, suun kautta tapahtuvan amiodaronihoidon yhteydessä tarvittavia annosmuutoksia munuaisten tai maksan vajaatoimintapotilaille ei ole määritetty. läkkäiden potilaiden huolellinen seuranta on kuitenkin aiheellista.

Steriilin konsentraatin laimentaminen käyttövalmiiksi ennen sen antamista potilaalle, ks. kohta 6.6.

Yhteensopimattomuudet, ks. kohta 6.2.

4.3 Vasta-aiheet

- Sinusbradykardia ja SA-katkos. Jos potilaalla on vaikea sydämen johtumishäiriö (korkean asteen AV-katkos, bifaskikulaarinen tai trifaskikulaarinen haarakatkos) tai jokin sinus-

solmukkeen häiriö, amiodaronihoitoa tulee käyttää vain siinä tapauksessa, että potilaalla on sydämentahdistin.

- Merkkejä kilpirauhasen toimintahäiriöstä tai anamneesissa kilpirauhasen toimintahäiriö. Kaikille potilaille tulee tarvittaessa tehdä kilpirauhastoiminnan tutkimuksia ennen hoitoa.
- Vaikea hengitysvajaus, verenkierron romahtaminen tai vaikea valtimohypotensio. Jos Amiodasan annetaan bolusinjektiona, myös hypotensio, sydämen vajaatoiminta ja kardiomyopatia ovat hoidon vasta-aiheita. Nämä vasta-aiheet eivät kuitenkaan ole absoluuttisia. Lääkettä tulee käyttää vain siinä tapauksessa, että potilasta seurataan tarkoin ja hoidossa noudatetaan suurinta mahdollista varovaisuutta.
- Yliherkkyys jodille, amiodaronille tai apuaineille (yksi injektiopullo sisältää noin 56 mg jodia).
- Amiodaronin käyttö on vasta-aiheista, jos potilas käyttää myös muita lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.5).
- Amiodaronin laskimoon annostelu on vasta-aiheista vastasyntyneille ja alle 3-vuotiaille lapsille, koska injektio sisältää bentsyylialkoholia.
- Raskaus ja imetys. Käyttö on sallittu vain erityisissä henkeä uhkaavissa tilanteissa, jotka on määritelty käyttöaiheiden toisessa kohdassa (ks. kohdat 4.1, 4.4 ja 4.6).

Yllämainitut vasta-aiheet eivät koske amiodaronin käyttöä elvytyksessä defibrillaatioon reagoimattoman kammiovärinän yhteydessä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Amiodaronia saa määrätä vain alan spesialisti. Lääkettä tulee käyttää vain, kun muiden rytmihäiriölääkkeiden teho on osoittautunut riittämättömäksi. Potilaita tulee seurata tarkoin hoidon aikana radiologisilla keuhkotutkimuksilla,, kilpirauhasen ja maksan toimintakokeilla ja EKG:llä.

Amiodasania tulee käyttää vain erikoistuneissa yksiköissä, ja potilaan EKG:tä ja verenpainetta tulee seurata jatkuvasti.

Laskimonsisäistä injeksiota (bolusinjeksiota) ei suositella hemodynaamisten riskien vuoksi (vaikea hypotensio ja verenkiertokollapsi). Laskimoinjektiota saa käyttää vain hätätapauksissa, kun vaihtoehtoinen hoito on epäonnistunut. Hoidon tulee tapahtua sydäntautien yksikössä, ja potilaan EKG:tä tulee seurata jatkuvasti. Valmisteen liian nopea anto tai yliannostus voi johtaa verenkierron romahtamiseen (potilaita, joille kehittyy tällaisessa tilanteessa bradykardiaa, on pystytty hoitamaan menestyksekkäästi atropiinilla).

Vaikeasta hengitysvajauksesta, valtimohypotensiosta tai sydämen vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden hoidossa tulee edetä äärimmäisellä varovaisuudella ja heidän hemodynaamista tilaansa tulee seurata. Näille potilaille ei tule antaa bolusinjeksiota (eksaserbaation riski).

Suorana injektiona annettua annosta 5 mg/kg ei saa ylittää.

Jos valmisteen vaikutus on liian voimakas (esim. vaikea bradykardia), tarvittaviin toimiin on ryhdyttävä, esim. tahdistimen tai beetastimulaation käyttö.

Laimentamattoman nesteen turvallisuutta ei ole arvioitu riittävässä määrin, joten laimentamattoman injektionesteen käyttö ei ole suositeltavaa.

Toistuva tai jatkuva infuusio ääreislaskimon kautta voi aiheuttaa pistoskohdan reaktioita (ks. kohta 4.8). Jos toistuvaa tai jatkuvaa infuusiota harkitaan, on suositeltavaa antaa se keskuslaskimokatetrin kautta.

Jos amiodaroni annetaan infuusiona, tippakoko saattaa pienentyä ja infuusionopeutta tulee tarvittaessa muuttaa.

Anestesia (ks. kohta 4.5): anestesia lääkäriille tulee kertoa potilaan amiodaronihoidosta ennen leikkausta.

Lapsipotilaat

Amiodaronihydrokloridin turvallisuutta ja tehokkuutta lapsille ei ole vahvistettu. Näin ollen sen käyttöä lapsilla ei suositella. Jos valmisteen käyttö on kuitenkin välttämätöntä, sen tulee tapahtua lastenkardiologin valvonnassa. Lapsilla ei ole tehty kontrolloituja tutkimuksia. Julkaistuissa kontrolloimattomissa tutkimuksissa lapsille on määritetty tehokkaat annokset (ks. kohta 4.2).

Amiodaroni-injektioneste sisältää bentsyylialkoholia (20 mg/ml).

Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa toksisia ja allergisia reaktioita vastasyntyneille ja alle 3-vuotiaille lapsille.

Sydänsairaudet

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on hypotensiota, kompensoitumaton kardiomyopatia tai vaikea sydämen vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.3).

Amiodaronilla on vähäinen proarytmisen vaikutus. Uusien rytmihäiriöiden alkamista ja hoidettujen rytmihäiriöiden pahenemista on ilmoitettu, ja tilanne on joskus johtanut kuolemaan. On tärkeää mutta vaikeaa kyetä erottamaan amiodaronin tehon riittämättömyys sen proarytmisestä vaikutuksesta riippumatta siitä, onko tällä yhteyttä sydäntilanteen pahenemiseen. Proarytmisiä vaikutuksia esiintyy lähinnä lääkevalmisteiden yhteisvaikutusten ja/tai elektrolyyttihäiriöiden yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Liian suuret annokset voivat aiheuttaa vaikeaa bradykardiaa ja johtumishäiriöitä, jotka voivat johtaa kammiotahdistuksen kehittymiseen etenkin iäkkäillä potilailla tai digitalishoidon aikana. Näissä tapauksissa amiodaronihoito tulee lopettaa. Potilaalle voidaan tarvittaessa antaa beeta-agonisteja tai glukagonia. Amiodaronin puoliintumisaika on pitkä, joten vaikean ja oireisen bradykardian yhteydessä tulee harkita sydämentahdistimen asettamista.

Amiodaronin farmakologinen vaikutus aiheuttaa EKG-muutoksia eli QT-ajan pitenemistä (joka on yhteydessä repolarisaatioajan pitenemiseen), johon liittyy mahdollisesti U-aaltojen kehittymistä ja T-aaltojen epämuotoisuutta. Muutokset eivät johdu lääkeaineen toksisuudesta. Kuten joidenkin muidenkin rytmihäiriölääkkeiden kohdalla, tämä ilmiö saattaa johtaa epätyypillisiin kammiotakykardioihin ("kääntyvien kärkien takykardia") poikkeustapauksissa.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina (ks. kohta 4.8)

Laskimoon annetun amiodaronin käytön yhteydessä on ilmoitettu hyvin harvinaisina tapauksina interstiaalista pneumoniaa. Jos tätä epäillään, potilaalle tulee tehdä rintakehän röntgenkuvaus. Amiodaronihoidon käyttöä tulee arvioida uudelleen, sillä interstiaalinen pneumonia korjautuu yleensä ajoissa tapahtuvan amiodaronihoidon keskeyttämisen jälkeen. Kortikosteroidihoitoa on aiheellista harkita (ks. kohta 4.8). Kliiniset oireet lievittyvät yleensä muutamassa viikossa, ja radiologiset löydökset ja keuhkotoiminta korjautuvat hitaammin. Joidenkin potilaiden tila voi huonontua amiodaronihoidon lopettamisesta huolimatta. Joissakin tapauksissa on ilmoitettu kuolemaan johtanutta keuhkotoksisuutta.

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on havaittu vaikeita hengityskomplikaatioita, jotka ovat joskus johtaneet kuolemaan ja jotka ovat yleensä kehittyneet välittömästi leikkauksen jälkeen (akuutti aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä). Ilmiö saattaa olla yhteydessä suuren happipitoisuuden mahdollisesti aiheuttamaan yhteisvaikutukseen (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Maksa ja sappi (ks. kohta 4.8)

Laskimoon annettavan amiodaronihoidon ensimmäisten 24 tunnin aikana saattaa kehittyä vaikeaa maksan vajaatoimintaa, joka voi joskus johtaa kuolemaan. Onkin suositeltavaa, että potilaan transaminaasiarvoja seurataan huolellisesti amiodaronihoidon alusta alkaen.

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5)

Amiodaronin käyttö ei ole suositeltavaa, jos potilas käyttää samanaikaisesti beetasalpaajia, sykettä hidastavia kalsiuminestäjiä (verapamiili, diltiatseemi) tai stimuloivia laksatiiveja, jotka voivat aiheuttaa hypokalemiaa.

Kun amiodaronia on annettu toistuvasti laskimoon, veressä saattaa olla tehokkaita amiodaronipitoisuuksia muutaman viikon ajan hoidon päättymisen jälkeenkin. Tämä johtuu amiodaronin pitkstä puoliintumisajasta. Amiodaronipitoisuuden laskettua rytmihäiriöt voivat uusiutua. Potilaita tulee seurata säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen.

Plasman flekainidipitoisuuksien on ilmoitettu suurentuneen, kun potilaat ovat käyttäneet samanaikaisesti amiodaronia. Flekainidiannosta tulee pienentää asianmukaisesti, ja potilaan tilaa tulee seurata tarkoin.

Raskaus ja imetys

Amiodaronia ei saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä. Valmistetta tulee käyttää raskaana oleville naisille vain henkeä uhkaavissa ja raskautta uhkaavissa arytmioissa. Vastasyntyntä tulee seurata tarkoin kilpirauhasen toimintahäiriön varalta (ks. kohta 4.6).

Apuaineita koskevat varoitukset

Tämä lääkevalmiste sisältää 60,6 mg bentsyylialkoholia yhtä 3 ml steriiliä konsentraattia sisältävää injektiopulloa kohti. Ei saa antaa keskosille eikä vastasyntyneille. Voi aiheuttaa toksisia reaktioita ja anafylaktoidisia reaktioita vauvoille ja alle 3-vuotiaille lapsille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Amiodaronin puoliintumisaika on pitkä ja vaihteleva (noin 50 vrk), joten se voi aiheuttaa yhteisvaikutuksia sekä samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden kanssa että myös sellaisten lääkkeiden kanssa, joita käytetään vasta amiodaronihoidon päättymisen jälkeen.

Tärkeimpiä lääkkeitä, joilla on yhteisvaikutuksia amiodaronin kanssa, ovat oraaliset antikoagulantit (varfariini), digoksiini, fenytoiini ja kaikki QT-aikaa pidentävät lääkkeet.

Amiodaroni estää CYP2C9:n toimintaa ja suurentaa siten plasman oraalisten antikoagulanttien (varfariinin) pitoisuuksia. Varfariiniannosta tulee pienentää asianmukaisesti. Protrombiinijän tavallista tiiviimpi seuranta on suositeltavaa sekä amiodaronihoidon aikana että sen jälkeen.

Amiodaronilla on samankaltaisia CYP2C9-toiminnan estymisestä johtuvia yhteisvaikutuksia fenytoiinin kanssa kuin antikoagulanttienkin kanssa. Fenytoiinin annostusta tulee pienentää, jos yliannostuksen merkkejä ilmenee, ja sen pitoisuudet plasmassa voidaan mitata.

Jos amiodaronia annetaan potilaalle, joka käyttää entuudestaan digoksiinia, plasman digoksiinipitoisuudet suurenevat. Tämä saattaa aiheuttaa suuriin digoksiinipitoisuuksiin liittyviä oireita ja löydöksiä. Kliinisen tilan, EKG:n ja biologisten parametrien seuranta on suositeltavaa, ja digoksiiniannos tulee puolittaa. Lääkkeillä saattaa myös olla synergistinen vaikutus sykkeeseen ja eteis-kammiojohtumiseen.

Lääkkeen käyttö samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3) kääntyvien kärkien takykardian suurentuneen riskin vuoksi. Tällaisia lääkkeitä ovat esimerkiksi seuraavat:

- ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet, esim. kinidiini, prokainamidi ja disopyramidi
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, esim. sotaloli, bretyyli, dofetilidi ja ibutilidi
- laskimoon annettavat erytromysiini-, trimetopriimi-sulfametoksasoli- tai pentamidiini-injektiot
- tietyt psykoosilääkkeet, esim. klooripromatsiini, tioridatsiini, flufenatsiini, pimotsidi, haloperidoli, amisulpiridi ja sertindoli
- litium ja trisykliset masennuslääkkeet, esim. doksepiini, maprotiini ja amitriptyliini
- tietyt antihistamiinit, esim. terfenadiini, astemitsoli ja mitsolastiini
- malarialääkkeet, esim. kiniini, meflokiini, klorokiini, halofantriini, lumefantriini
- ruuansulatuskanavan toimintaan vaikuttavat aineet, esim. sisapridi ja droperidoli.

Seuraavien lääkkeiden samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa:

- bradykardiaa aiheuttavat lääkkeet kuten beetasalpaajat, kolinesteraasin estäjät (esim. neostigmiini) ja tietyt kalsiuminestäjät (diltiatseemi, verapamiili); negatiiviset kronotrooppiset vaikutukset voivat voimistua, ja johtumista hidastavia vaikutuksia voi esiintyä.
- hypokalemiaa aiheuttavat lääkkeet kuten stimuloivat laksatiivit, diureetit, systeemisesti käytettävät kortikosteroidit, tetrakosaktidi ja laskimoon annettava amfoterisiini. Nämä

lääkkeet voivat aiheuttaa hypokalemiaa ja/tai hypomagnesemiaa ja suurentaa näin kääntyvien kärkien takykardian riskiä. Potilaalle tulee määrätä muuntyyppisiä laksatiiveja.

Jos potilaalle kehittyy hypokalemia, se on korjattava ja QT-aikaa on seurattava. Jos potilaalle kehittyy kääntyvien kärkien takykardia, rytmihäiriölääkkeitä ei pidä käyttää, vaan potilaalle voidaan asettaa tahdistin ja hänelle voidaan antaa magnesiumia laskimoon.

Varovaisuutta on noudatettava yleisanestesian yhteydessä sekä potilailla, jotka saavat suuriannoksista happihoitoa. Amiodaronihoitoa saavilla potilailla on ilmoitettu potentiaalisesti vaikeita komplikaatioita yleisanestesian yhteydessä. Näitä ovat olleet atropiiniin reagoimaton bradykardia, hypotensio, johtumishäiriöt ja sydämen minuuttitilavuuden pieneneminen. Muutamissa tapauksissa on havaittu aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymää, useimmiten välittömästi leikkauksen jälkeen. Ilmiö saattaa olla yhteydessä suuren happipitoisuuden mahdollisesti aiheuttamaan yhteisvaikutukseen.

Greippimehu estää sytokromi P450 3A4:n toimintaa ja saattaa suurentaa plasman amiodaronipitoisuuksia. Greippimehua ei pidä käyttää amiodaronihoidon aikana.

Sytokromi P450 3A4:n välityksellä metaboloituvat lääkeaineet

Amiodaroni estää CYP3A4:n toimintaa. Jos tällaisia lääkeaineita käytetään yhdessä amiodaronin kanssa, niiden pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua ja niiden aiheuttama toksisuus voimistua.

- Siklosporiini: plasman siklosporiinipitoisuudet saattavat suurentua jopa kaksinkertaisiksi, jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti. Siklosporiiniannosta tulee ehkä pienentää, jotta plasman lääkepitoisuudet pysyisivät terapeuttisella alueella.
- Muita CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia lääkeaineita ovat statiinit, lidokaiini, takrolimuusi, sildenafili, fentanyl, midatsolaami ja ergotamiini.
- Simvastatiinin ja amiodaronin samanaikaiseen käyttöön on ilmoitettu liittyneen myopatiaa/rabdomyolyyysiä (ks. simvastatiinivalmisteen tuotetiedot).

Flekainidi

Flekainidi metaboloituu pääasiassa CYP2D6:n välityksellä. Amiodaroni estää tämän entsyymin toimintaa ja saattaa siten suurentaa plasman flekainidipitoisuuksia. On aiheellista pienentää flekainidiannosta 50 % ja seurata potilasta huolellisesti haittavaikutusten varalta. Plasman flekainidipitoisuuksien seuranta on näissä tilanteissa erittäin suositeltavaa.

Yhteisvaikutukset muiden CYP450-isoentsyymien substraattien kanssa

In vitro tutkimukset osoittavat, että amiodaronin pääasiallinen metaboliitti saattaa estää CYP1A2:n, CYP2C19:n ja CYP2D6:n toimintaa. Jos amiodaronia käytetään samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, joiden metabolia on riippuvainen CYP1A2:sta, CYP2C19:sta tai CYP2D6:sta, on todennäköistä, että näiden lääkkeiden pitoisuudet plasmassa suurentuvat.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Tietoja on saatavilla rajallisesta määrästä raskauksia. Amiodaroni ja N-desmetyyliamiodaroni läpäisevät istukan, ja niiden pitoisuudet sikiössä ovat 10–25 % äidin plasman lääkepitoisuuksista. Yleisimpiä komplikaatioita ovat kasvuhäiriöt, ennenaikaisuus ja vastasyntyneen kilpirauhastoiminnan häiriöt. Noin 10 prosentilla vastasyntyneistä todettiin kilpirauhasen vajaatoimintaa, bradykardiaa ja QT-ajan pitenemistä. Yksittäistapauksissa todettiin kilpirauhasen suurenemista tai sydämen sivuääniä. Epämuodostumaprosentti ei nähtävästi suurene, mutta sydämen epämuodostumien mahdollisuus on otettava huomioon. Näin ollen Amiodasania ei pidä käyttää raskauden aikana, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä, ja henkeä uhkaavien rytmihäiriöiden todellista uusiutumiseriskiä on punnittava suhteessa sikiölle mahdollisesti aiheutuviin riskeihin. Amiodaronin puoliintumisaika on pitkä, joten naisten, jotka ovat fertiilissä iässä, tulee aloittaa raskauden suunnittelu vasta aikaisintaan puolen vuoden kuluttua hoidon päättymisestä, jotta alkio/sikiö ei altistuisi lääkkeelle alkuraskauden aikana.

Imetys

Vaikuttavan aineen ja sen aktiivisen metaboliitin on osoitettu kulkeutuvan äidinmaitoon. Jos hoito on tarpeen imetysaikana tai äiti sai amiodaronia raskausaikana, imetys tulee lopettaa.

Hedelmällisyys

Pitkäaikaishoidon jälkeen miespotilailla todettiin seerumin LH- ja FSH-pitoisuuksien suurenemista, mikä viittaa kivestoiminnan häiriöön.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei oleellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Alla lueteltujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavan luokittelun mukaisesti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), mukaan lukien yksittäiset raportit.

Sydän:

- Yleiset: bradykardia, joka on yleensä kohtalaista.
- Hyvin harvinaiset:
 - voimakas bradykardia, amiodaronihoidon lopettamista vaativa sinuslysähdys, etenkin potilailla, joilla on sinussolmukkeen toimintahäiriötä ja/tai iäkkäillä potilailla.
 - rytmihäiriöiden ilmaantuminen tai paheneminen, jonka jälkeen saattaa joskus kehittyä sydänpysähdys (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Ruuansulatuselimistö:

- Hyvin harvinaiset: pahoinvointi.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

- Yleiset: pistoskohdan reaktiot kuten kipu, punoitus, turvotus, nekroosi, ekstravasaatio, infiltraatio, tulehdus, kovettuminen, tromboflebiitti, flebiitti, selluliitti, infektio, pigmenttimuutokset.

Maksa ja sappi:

- Hyvin harvinaiset:
 - seerumin transaminaasiarvojen suureneminen hoidon alussa; tämä on yleensä kohtalaista (arvot 1,5–3 kertaa normaaliarvojen suuruiset). Arvot voivat normalisoitua annoksen pienentämisen yhteydessä tai jopa spontaanisti.
 - akuutit maksatoiminnan häiriöt, joihin liittyy seerumin transaminaasiarvojen kohoamista ja/tai ikterusta, kuten maksan vajaatoiminta, joka voi joskus johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä:

- Harvinaiset: valmisteen apuaine bentsyylialkoholi voi aiheuttaa yliherkkyysoireita.
- Hyvin harvinaiset: anafylaktinen sokki.

Hermosto:

- Hyvin harvinaiset: hyvänlaatuinen aivopaineen suureneminen (pseudotumor cerebri), päänsärky.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

- Hyvin harvinaiset:
 - interstitiaalinen pneumoniitti (ks. kohta 4.4).
 - vaikeat hengityskomplikaatiot (aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä), jotka voivat joskus johtaa kuolemaan (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
 - bronkospasmi ja/tai hengityskatkos vaikean hengitysvajauksen yhteydessä etenkin astmapotilailla.

Iho ja ihonalainen kudokset:

- Hyvin harvinaiset: hikoilu.

Verisuonisto:

- Yleiset: verenpaineen lasku, joka on yleensä kohtalaista ja ohimenevää. Yliannostuksen tai liian nopean injektion jälkeen on ilmoitettu hypotensiota ja verenkierron romahtamista.
- Hyvin harvinaiset: kuumat aallot.

4.9 Yliannostus

Laskimoon annetun amiodaronin yliannostuksesta ei ole tietoa.

Oireet

Suun kautta otetun amiodaronin akuutista yliannostuksesta on vähän tietoa. Muutamassa tapauksessa on ilmoitettu sinusbradykardiaa, sydänkatkosta, kohtauksittaista kammiotakykardiaa, kääntyvien kärkien takykardiaa, verenkiertovajausta ja maksavaurioita.

Hoito

Yliannostustapauksissa tulee antaa yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa ja lisäksi oireenmukaista hoitoa. Potilasta tulee seurata, ja jos bradykardiaa kehittyy, hänelle voidaan antaa beeta-agonisteja tai glukagonia.

Myös itsestään lievittyviä kammiotakykardiakohtauksia voi esiintyä. Amiodaronin farmakokinetiikan vuoksi on suositeltavaa, että potilasta ja etenkin hänen sydäntoimintaansa seurataan asianmukaisesti ja pitkän aikaa.

Amiodaronia ja sen metaboliitteja ei voida poistaa dialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rytmihäiriölääkkeet, ryhmä III.

ATC-koodi C01BD01

Amiodaroni on kaksi jodiatomia sisältävä bentsofuraanijohdos, joka luokitellaan ryhmän III rytmihäiriölääkkeeksi, sillä se pidentää sydämen aktiopotentialin kestoa sekä eteisten että kammioiden lihassoluissa salpaamalla sydämen K^+ -kanavia, lähinnä nopeasti aktivoituvaa repolarisoivaa K^+ -kanavaa (I_{Kr}). Se siis pidentää aktiopotentialin refraktaariaikaa, mikä estää lisälyöntejä ja kiertoaktivaatioperäisiä rytmihäiriöitä sekä pidentää EKG:n QT_c -aikaa. Lisäksi amiodaroni salpaa sydämen Na^+ -kanavia (ryhmän I vaikutus) ja Ca^{2+} -kanavia (ryhmän IV vaikutus). Jälkimmäinen vaikutus voi hidastaa impulssien johtumista SA- ja AV-solmukkeissa. Pitkäaikaishoidossa amiodaroni estää nähtävästi ionikanavien siirtymistä sydänlihassolujen endoplasmakalvostosta solukalvoon. Näillä vaikutuksilla saattaa olla osuutta siihen, miten amiodaroni vaikuttaa sydämen elektrofysiologiseen toimintaan pitkäaikaiskäytössä. Lisäksi amiodaroni salpaa ei-kilpailevasti beeta- ja alfa-adrenergisia reseptoreja ja vaikuttaa näin ollen hemodynamiikkaan. Se laajentaa sepelvaltimoita ja ääreisverisuonia, jolloin systeeminen verenpaine alenee. Amiodaronin negatiiviset inotrooppiset, kronotrooppiset ja dromotrooppiset vaikutukset johtuvat nähtävästi sen beeta-adrenergisia reseptoreja salpaavasta vaikutuksesta. Jotkin amiodaronin vaikutuksista ovat verrattavissa

hypotyreoosiin, mikä saattaa johtua kilpirauhashormonien synteesin estymisestä. Amiodaroni estää voimakkaasti jodotyroniini-5'-monodejodinaasin toimintaa (tärkein T4:tä T3:ksi muuntava entsyymi). Rotilla on havaittu suurentuneita seerumin tyreotropiini- (TSH-), tyroksiini- (T4-) ja käänteistrijodityroniini- (rT3-) pitoisuuksia sekä pienentyneitä seerumin trijodityroniini- (T3-) pitoisuuksia T4:n dejodinaation T3:ksi estymisen seurauksena. Nämä amiodaronin kilpirauhastoimintaa estävät vaikutukset saattavat aikaansaada osan lääkkeen vaikutuksesta sydämen elektrofysiologiaan.

Lääkkeen tärkein metaboliitti, N-desetyyliamiodaroni, vaikuttaa sydämen elektrofysiologiaan samaan tapaan kuin kanta-aineekin.

Elvytys defibrillaatioon reagoimattomaan kammiovärinä liittyvän sydänpysähdyksen yhteydessä

Laskimoon annetun amiodaronin tehoa ja turvallisuutta kammiotakykardian ja kammiovärinä aiheuttaman sydänpysähdyksen jälkeisessä elvytyksessä tutkittiin kahdessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa, jotka olivat amiodaronia ja lumehoitoa verrannut ARREST-tutkimus ja amiodaronia ja lidokaiinia verrannut ALIVE-tutkimus.

- ARREST-tutkimukseen otettiin 504 potilasta, joilla oli muualla kuin sairaalassa tapahtunut sydänpysähdys. Tilan syynä oli kammiovärinä tai sykkeetön kammiotakykardia, eikä se reagoinut kolmeen tai useampaan automaattisella ulkoisella defibrillaattorilla annettuun sähköiskuun eikä adrenaliiniin (1 mg laskimoon). Potilaat satunnaistettiin saamaan joko 300 mg amiodaronia laimennettuna 20 millilitraan 5 % glukoosiliuosta (246 potilasta) tai sen laimenninta (polysorbaatti 80) lumehoitona (258 potilasta). Liuos annettiin nopeana injektiona ääreislaskimoon.

197 potilasta (39 %) selviytyi elossa sairaalaan asti. Amiodaroni suurensi merkitsevästi elvytyksen onnistumismahdollisuuksia ja potilaan mahdollisuuksia selvitä elossa sairaalaan asti. Amiodaroniryhmässä sairaalaan selvisi 44 % potilaista, lumehoitoryhmässä taas 34 % (p = 0,03).

Kun tulokset oli vakioitu muiden hoitotulokseen vaikuttavien riippumattomien tekijöiden mukaan, sairaalaan elossa selviämisen korjattu ristitulosuhde oli 1,6, kun amiodaroniryhmää verrattiin lumeryhmään (95 % luottamusväli 1,1–2,4, p = 0,02).

Amiodaroniryhmässä suurempi osuus potilaista tarvitsi hoitoa hypotension vuoksi (59 % ja 48 %, p = 0,04) tai bradykardian vuoksi (41 % ja 25 %, p = 0,004) kuin lumeryhmässä.

- ALIVE-tutkimukseen otettiin 347 potilasta (ikäkeskiarvo 67 ± 14 vuotta), joiden kammiovärinä ei ollut reagoinut kolmeen defibrillaatioiskuun, laskimoon annettuun adrenaliiniin ja uuteen defibrillaatioiskuun tai joiden kammiovärinä oli uusiutunut onnistuneen defibrillaation jälkeen. Heidät satunnaistettiin saamaan nopeasti ääreislaskimoon joko amiodaronia (5 mg/kg arvioidun painon mukaan laimennettuna 30 millilitraan 5 % glukoosiliuosta) ja lidokaiinia muistuttavaa

lumelääkettä tai lidokaiinia (1,5 mg/kg, pitoisuus 10 mg/ml) ja amiodaronia muistuttavaa lumelääkettä, jossa oli samaa laimenninta (polysorbaatti 80).

Amiodaroni suurensi merkitsevästi elvytyksen onnistumismahdollisuuksia ja potilaan mahdollisuuksia selvitä elossa sairaalaan. Tutkimukseen otettiin 347 potilasta, ja amiodaroniryhmässä 22,8 % (41 potilasta 180:sta) selvisi elossa sairaalaan asti, kun taas lidokaiiniryhmässä vain 12 % (20 potilasta 167:stä) selvisi sairaalaan; $p = 0,009$. Kun tulokset vakioitiin muiden eloonjäämisen todennäköisyyteen vaikuttavien riippumattomien tekijöiden mukaan ja amiodaroniryhmää verrattiin lidokaiiniryhmään, sairaalaan elossa selviämisen korjattu ristitulosuhde oli 2,49 (95 % luottamusväli 1,28–4,85, $p = 0,007$).

Amiodaroni- ja lidokaiiniryhmien välillä ei ollut eroa siinä, miten suuri osuus potilaista tarvitsi bradykardian hoitoa atropiinilla tai vasopressorihoitoa dopamiinilla. Myöskään avointa lidokaiinihoitoa saaneiden potilaiden osuudet eivät eronneet toisistaan.

Niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi asystolea ensimmäisen tutkimuslääkeannoksen antoa seuraavan defibrillaatioiskun yhteydessä, oli lidokaiiniryhmässä merkitsevästi suurempi (28,9 %) kuin amiodaroniryhmässä (18,4 %), $p = 0,04$.

Pediatriset potilaat

Pediatrisia kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty.

Julkaistuissa tutkimuksissa amiodaronin turvallisuutta on arvioitu 1 118 pediatrisella potilaalla, joilla oli erilaisia rytmihäiriöitä. Seuraavia annoksia käytettiin pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa.

Suun kautta annosteltuna

- Kyllästysannos: 10-20 mg/kg/vrk 7–10 vuorokauden ajan (tai 500 mg/m²/vrk, ilmaistuna neliometriä kohti)
- Ylläpitoannos: pienintä tehokkainta annosta on käytettävä; yksilöllisen vasteen mukaan, annos voi vaihdella 5–10 mg/kg/vrk (tai 250 mg/m²/vrk, ilmaistuna neliometriä kohti).

Laskimoon annosteltuna

- Kyllästysannos: 5 mg/kg annosteltuna 20 minuutin – 2 tunnin aikana
- Ylläpitoannos: 10–15 mg/kg/vrk annosteltuna muutaman tunnin – usean päivän ajan.

Annostelu suun kautta voidaan aloittaa tarvittaessa samanaikaisesti tavanomaisella kyllästysannoksella.

5.2 Farmakokinetiikka

Amiodaronin farmakokinetiikka on epätavallinen ja monimuotoinen, eikä sitä ole selvitetty täysin. Suun kautta otetun lääkeaineen imeytyminen on vaihtelevaa ja saattaa kestää pitkään, ja aineella on enterohepaattista kiertoa. Pääasiallinen metaboliitti on desetyyliamiodaroni. Amiodaroni sitoutuu suuressa määrin proteiineihin (yli 95 %). Renaalinen erittyminen on hyvin vähäistä, ja lääke erittyy lähinnä ulosteeseen. Tutkimuksessa, jossa sekä terveille vapaaehtoisille että potilaille annettiin amiodaronia laskimoon, todettiin, että avoimen kaksitilamallin mukaan lasketut jakautumistilavuudet ja kokonaispuhdistuma verestä olivat samanlaisia molemmissa ryhmissä. Injektiona laskimoon annetun amiodaronin eliminaatio vaikutti olevan biekspontiaalinen, ja jakaantumisvaihe kesti noin 4 tuntia. Hyvin suuri jakautumistilavuus ja sentraalisen tilan pienehkö näennäinen tilavuus viittaavat siihen, että lääkeaine jakautuu suuressa määrin kudoksiin. Kun lääke annettiin 400 mg bolusinjektiona laskimoon, sen terminaalinen puoliintumisaika oli noin 11 tuntia.

Pediatriset potilaat

Pediatrisia kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty. Vähäisissä julkaistuissa tiedoissa pediatriisiin potilaisiin liittyen ei havaittu eroja aikuisiin verrattuna.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuutta koskeneissa tutkimuksissa amiodaroni aiheutti keuhkovaurioita (fibroosia ja fosfolipidoosia hamsterille, rotalle ja koiralle). Keuhkoihin kohdistuva toksisuus johtuu nähtävästi radikaalien muodostumisesta ja solujen energiantuotannon häiriintymisestä. Amiodaroni aiheutti myös maksavaurioita rotalle.

Lääkkeen genotoksisuutta on tutkittu *in vitro* Amesin testissä ja *in vivo* hiiren luuytimen mikrotumatestissä. Molemmissa tutkimuksissa saatiin negatiiviset tulokset.

Karsinogeenisuustutkimuksessa rotalla amiodaroni johti follikulaaristen kilpirauhaskasvainten lisääntymiseen (≥ 5 mg/kg/vrk annoksilla uroksille ja ≥ 16 mg/kg/vrk annoksilla naaraille). Tämä johtuu nähtävästi amiodaronin vaikutuksesta kilpirauhashormonien synteesiin ja/tai vapautumiseen. Näin ollen tutkimustuloksista ei voida päätellä, että amiodaronilla olisi karsinogeenista potentiaalia, kun sitä käytetään hoitoannoksina ihmiselle.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80

Bentsyylialkoholi

Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Seuraavia vaikuttavia aineita, käyttöönvalmistus- tai laimennusnesteitä tai välineitä ei tule käyttää samanaikaisesti:

Suolaliuos

Antovälineet tai -laitteet, jotka sisältävät pehmentimiä kuten DEHPiä.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Laimennettu valmiste

Valmisteen on osoitettu säilyvän käytön aikana kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tunnin ajan 25°C:ssa. Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytysaika ja käyttöä edeltävät säilytysolosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 24 tuntia 2-8°C lämpötilassa, ellei laimentaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Pidä injektiopullot ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Amiodasan on pakattu tyyppin I lasista valmistettuun ruskeaan 5 ml injektiopulloon, jossa on butyylikumitulppa ja alumiininen sinetti, jossa harmaa repäisyynappi.

Pakkauskoot: Pahvipakkaus, jossa 1, 5, 6, 10 tai 25 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Vain kertakäyttöön. Käyttämättä jäänyt liuos tulee hävittää.

Laimentaminen on tehtävä aseptisesti. Ennen käyttöä steriili konsentraatti tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Liuoksen kirkkaus ja pakkauksen eheys tulee myös varmistaa. Liuoksen saa käyttää vain, jos se on kirkasta eikä siinä ole hiukkasia ja jos pakkaus on vahingoittumaton.

Ennen laskimoinfuusion antamista Amiodasan 50 mg/ml steriili konsentraatti laimennetaan ohjeiden mukaan suositellulla infuusionesteellä, 5 % glukoosi-infuusionesteellä. Yhden injektiopullon sisältö laimennettuna 250 ml:aan suositeltua 5 % glukoosi-infuusionestettä sisältää 0,6 mg/ml amiodaronihydrokloridia.

Liuokset, joissa on alle 300 mg amiodaronia (2 injektiopulloa) 500 millilitrassa 5 % glukoosi-infuusionestettä, ovat epästabiileja eikä niitä tule käyttää. Huomaa myös, että amiodaroni-infuusionesteeseen ei saa sekoittaa mitään muita yhdisteitä.

Amiodasan tulee antaa vain 5 % glukoosi-infuusionesteeseen laimennettuna.

Amiodasania ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa samassa ruiskussa.

Laskimoinfuusio:

Laskettu annos laimennetaan 250 millilitralla 5 % glukoosi-infuusionestettä. Ks. kohta 4.2.

Injektio laskimoon:

150–300 mg amiodaronihydrokloridia (vastaten 3–6 ml Amiodasania) laimennetaan 10–20 millilitralla 5 % glukoosi-infuusionestettä. Ks. kohta 4.2.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

DK-2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

23279

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.11.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.07.2011