

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cordarone® 100 mg tabletit

Cordarone® 200 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää:

100 mg: Amiodaronihydrokloridia 100 mg

200 mg: Amiodaronihydrokloridia 200 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

100 mg: Pyöreä, jakourteellinen, kaksoiskupera, valkoinen tai kellertävä tabletti, merkinnät aktiopotentiaalisymboli ja luku 100, Ø 8,0 mm.

200 mg: Pyöreä, jakourteellinen, kaksoiskupera, valkoinen tai kellertävä tabletti, merkinnät aktiopotentiaalisymboli ja luku 200, Ø 10,5 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Kaikentyypiset symptomaattiset takyarytmiat, kuten ventrikulaarinen ja supraventrikulaarinen takyarytmia Wolff-Parkinson-Whiten oireyhtymän yhteydessä. Paroksysmaalinen eteislepatus/-värinä, kammiovärinä, kun muu lääkitys ei tehoa tai on aiheuttanut haittavaikutuksia, tai kun leikkaus tai katetri-interventiot ovat kontraindisoidut tai eivät ole auttaneet. Cordarone-valmistetta voidaan antaa myös ennen kirurgista toimenpidettä. Cordarone-hoito on aina toteutettava sairaalassa, jossa on riittävät valmiudet EKG-seurantaan.

*Käyttörajoitus:* Valmistetta saa toimittaa ainoastaan kardiologian, lastenkardiologian, sisätautien tai lastentautien erikoislääkäriin tai hänen valvonnassaan sairaalan poliklinikalla tai osastolla toimivan lääkärin määräyksellä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

*Alkuannos:* 200 mg kolmesti päivässä 8–10 päivän ajan.

*Ylläpitoannos:* Käytetään pienintä tehokkainta annosta, joka on yksilöllisestä vasteesta riippuen 100–400 mg päivässä. Cordarone-valmisteen annosteluväliä voidaan vaihdella (200 mg joka toinen päivä tai 100 mg joka päivä). Terapeuttista ikkunaa on suositeltu (2 päivänä viikossa), se on mahdollinen Cordarone-valmisteen pitkän terapeuttisen vaikutuksen ansiosta. Ylläpitoannos on tarkistettava säännöllisesti etenkin jos se ylittää 200 mg päivässä.

Koska haittavaikutukset (ks. kohta 4.8) ovat yleensä annosriippuvaisia, on käytettävä pienintä tehokasta ylläpitoannosta.

##### *Pediatriset potilaat*

Cordarone-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia

annostuksesta.

### 4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jodille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- sinusbradykardia, SA-katkos ja sairas sinus -oireyhtymä, vaikea eteis-kammiojohtumisen häiriö, paitsi tahdistinhoidon yhteydessä
- kilpirauhasen toimintahäiriöt
- yhdistelmähoito lääkkeen kanssa, joka voi aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardian (TdP) (ks. kohta 4.5)
- raskaus paitsi erityistapauksissa (ks. kohta 4.6)
- imetys (ks. kohta 4.6).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### *Erityisvaroitukset*

#### *Vaikutukset sydämeen (ks. kohta 4.8)*

lääkällä potilailla voi ilmetä tavallista vaikea-asteisempaa bradykardiaa.

Cordarone aiheuttaa EKG-muutoksia: QT-ajan pidentymistä (suhteessa pidentyneeseen repolarisaatioon), johon voi liittyä U-aaltoja. Nämä muutokset ovat osoitus Cordarone-valmistein farmakologisesta vaikutuksesta eivätkä viittaa toksisuuteen.

Lääkitys on lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu toisen tai kolmannen asteen AV-katkos, SA-katkos tai bifaskikulaarinen haarakatkos.

Uusia rytmihäiriöitä ja hoidettujen rytmihäiriöiden pahenemista jopa kuolemaan johtavana on raportoitu. On tärkeää, joskin vaikeaa, erottaa, onko kyse lääkkeen tehottomuudesta vai proarytmisestä vaikutuksesta riippumatta siitä, liittyykö tähän oireeseen sydämen toiminnan heikkenemistä.

Proarytmisiä vaikutuksia on raportoitu amiodaronilla muita rytmihäiriölääkkeitä harvemmin, ja ne ilmenevät yleensä QT-aikaa pidentävien tekijöiden, kuten lääkeyhteisvaikutusten ja/tai elektrolyyttihäiriöiden, yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). QT-ajan pidentämistä lukuunottamatta amiodaronin vaikutus kääntyvien kärkien takykardiaan on pieni.

#### *Vaikea bradykardia (ks. kohta 4.5)*

Vaikeita, mahdollisesti henkeä uhkaavia bradykardia- ja sydämen johtumiskatkostapauksia on havaittu, kun amiodaronia on käytetty yhdessä sofosbuviriilääkitysten kanssa, joissa sofosbuviriiri on yhdistetty toisiin hepatiitti C -virukseen (HCV) suoraan vaikuttaviin antiviraalisiin lääkkeisiin (DAA), kuten daklatasviriiri, simepreviriiri tai ledipasviriiri. Tämän vuoksi näiden lääkkeiden yhdistelmän antamista amiodaronin kanssa ei suositella. Jos samanaikaista käyttöä amiodaronin kanssa ei voida välttää, suositellaan potilaiden tarkkaa seuranta aloitettaessa sofosbuviriilääkitys yhdistelmänä muiden DAA-lääkkeiden kanssa.

Potilaita, joilla on suuri riski saada bradyarytmia, on seurattava tarkkaan vähintään 48 tunnin ajan asianmukaisilla kliinisillä menetelmillä samanaikaisen sofosbuviriilääkityksen aloittamisen jälkeen. Koska amiodaronilla on pitkä puoliintumisaika, asianmukaista seuranta on tehtävä myös potilaille, jotka ovat lopettaneet amiodaronilääkityksen muutaman viime kuukauden sisällä, ja joille on aloitettu sofosbuviriiri yksin tai yhdistelmänä muiden suoraan vaikuttavien antiviraalisten lääkkeiden (DAA) kanssa.

Potilaita, jotka saavat näitä hepatiitti C -lääkkeitä amiodaronin kanssa sekä mahdollisesti myös muita sydämen sykettä alentavia lääkkeitä, on varoitettava bradykardian ja sydämen johtumiskatkoksen oireista ja neuvottava hakemaan kiireellistä lääkärin hoitoa, jos he kokevat näitä oireita.

#### *Kilpirauhasen liikatoiminta (ks. kohdat 4.4 ”Varotoimet” ja 4.8)*

Kilpirauhasen liikatoimintaa voi ilmetä amiodaronihoidon aikana tai jopa kuukausien kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen. Kliinisten, yleensä lievinä ilmenevien merkkien, kuten painonlaskun, rytmihäiriöiden, angina pectoriksen ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, ilmenemisen olisi herätettävä lääkärin huomio. Seerumin TSH-pitoisuuden huomattava pieneneminen tukee diagnoosia.

Amiodaronihoito on lopetettava. TSH-tason kliininen normalisoituminen tapahtuu tavallisesti muutaman kuukauden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen. Joskus voi ilmetä vaikeita, jopa henkeä uhkaavia ja akuuttihoitoa vaativia tyreotoksikoositapauksia. Hoito on yksilöllistä: tyreostaatit (eivät aina tehoa), kortikosteroidit, beetasalpaajat.

#### *Vaikutukset keuhkoihin (ks. kohta 4.8)*

Hengenahdistuksen tai kuivan yskän puhkeaminen voi liittyä keuhkotoksisuuteen, kuten interstitiaaliin pneumoniittiin. Laskimonsisäisen amiodaronin on hyvin harvoin ilmoitettu aiheuttaneen interstitiaalipneumoniaa.

Keuhkojen röntgentutkimus on tehtävä potilaille, joilla hengenahdistusta ilmenee rasituksen yhteydessä, riippumatta siitä, esiintyykö oire yksin vai liittyykö siihen yleistilan huononeminen (väsymys, painonlasku, kuume).

Amiodaronihoitoa on harkittava uudelleen, sillä interstitiaalipneumonia on yleensä korjautuva, jos amiodaronihoito lopetetaan ajoissa (kliiniset merkit häviävät yleensä 3–4 viikossa, radiologisten muutosten ja keuhkojen toiminnan korjaantuminen vie kauemmin, jopa kuukausia).

Kortikosteroidihoidon aloittamista on harkittava.

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmennyt vaikeita, joskus kuolemaan johtavia, hengitystiekomplikaatioita (akuutti aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä) yleensä kirurgisen toimenpiteen jälkeen. Tämä voi johtua interaktiosta korkean happipitoisuuden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### *Vaikutukset maksaan (ks. kohta 4.8)*

Maksa-arvojen (transaminaasien) tarkkaa seuranta suositellaan heti hoidon alussa ja säännöllisesti hoidon aikana. Akuutteja maksan toiminnan häiriöitä (kuten vaikeaa hepatosellulaarista vajaatoimintaa tai maksan toiminnan joskus jopa fataalia pettämistä) sekä kroonisia maksan toiminnan häiriöitä saattaa ilmaantua oraalisen ja i.v. annostuksen yhteydessä ja ensimmäisten 24 tunnin kuluessa amiodaronin i.v. annostuksesta. Tästä syystä amiodaroniannosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava, jos transaminaasiarvot kohoavat kolminkertaiseksi normaaliarvoihin nähden.

Oraalisen amiodaronihoidon aiheuttaman maksan kroonisen toimintahäiriön kliiniset ja biokemialliset merkit voivat olla minimaalisia (hepatomegalia, transaminaasiarvojen nousu 5-kertaiseksi normaaliarvoihin verrattuna) ja ne yleensä korjautuvat hoidon lopettamisen jälkeen, joskin myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.

#### *Vaikutukset hermostoon ja lihaksiin (ks. kohta 4.8)*

Amiodaroni voi aiheuttaa perifeeristä sensomotorista neuropatiaa ja/tai myopatiaa. Paraneminen tapahtuu yleensä usean kuukauden kuluttua amiodaronihoidon keskeyttämisestä eikä ole aina täydellinen.

#### *Vaikutukset silmiin (ks. kohta 4.8)*

Näön hämärtyminen tai heikkeneminen edellyttää pikaista täydellistä silmätutkimusta, jossa tutkitaan myös silmänpohja. Optikusneuropatian ja/tai -neuritiin ilmeneminen edellyttää amiodaronihoidon keskeyttämistä, sillä tila voi johtaa sokeutumiseen.

#### *Vaikeat rakkulaiset reaktiot (ks. kohta 4.8)*

Henkeä uhkaavia tai jopa kuolemaan johtavia ihonalaisia Stevens–Johnsonin syndrooman (SJS) ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin (TEN) reaktioita on raportoitu (ks. kohta 4.8). Jos näihin sairauksiin viittaavia merkkejä tai oireita ilmenee (esim. paheneva ihottuma, johon liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita), amiodaronihoito on keskeytettävä välittömästi.

## Varotoimet

### *Seuranta (ks. kohta ”Erityisvaroitukset” ja 4.8)*

Ennen amiodaronihoidon aloittamista suositellaan EKG-tutkimusta ja seerumin kaliumpitoisuuden määrittystä. Hoidon aikana suositellaan transaminaasiarvojen seurantaa (ks. kohta ”Erityisvaroitukset”) ja EKG-tutkimuksia.

Koska amiodaroni voi lisäksi aiheuttaa kilpirauhasen vajaa- tai liikatoimintaa erityisesti potilaille, joilla on ollut kilpirauhashäiriöitä, heitä on tarkkailtava kliinisesti sekä biokemiallisin määrittäisin (TSH) ennen amiodaronihoidon aloittamista. Tätä seurantaa on jatkettava hoidon ajan sekä kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Seerumin TSH-taso on kontrolloitava, jos epäillään kilpirauhasen toiminnan häiriöitä.

Erityisesti rytmihäiriölääkkeiden pitkäaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu tapauksia, joissa kammioväriinät ovat lisääntyneet ja/tai sydämen tahdistimen tai sisäisen sydämen rytminsiirtolaiteen kynnyсарvo on kohonnut vaikuttaen mahdollisesti laitteiden tehokkuuteen. Siksi suositellaan laitteiden toimintakyvyn toistuvaa tarkastamista ennen amiodaronilääkityksen aloittamista ja amiodaronilääkityksen aikana.

### *Vaikutukset kilpirauhasen toimintaan (ks. kohta 4.8)*

Amiodaroni sisältää jodia ja voi siten vaikuttaa radiojodin kertymiseen. Kilpirauhasen toimintakokeiden (vapaa T<sub>3</sub>, vapaa T<sub>4</sub>, erittäin herkkä TSH) tulokset ovat silti tulkittavissa.

Amiodaroni estää tyroksiinin (T<sub>4</sub>) muuttumista trijodityroniiniksi (T<sub>3</sub>) perifeerisissä kudoksissa ja voi aiheuttaa yksittäisiä biokemiallisia muutoksia (suurentunut seerumin vapaa T<sub>4</sub>-pitoisuus vapaan T<sub>3</sub>-pitoisuuden pienentyessä tai pysyessä normaalina) kliinisesti eutyreoottisilla potilailla. Näissä tapauksissa amiodaronihoitoa ei ole syytä lopettaa.

Kilpirauhasen vajaatoimintaa on epäiltävä seuraavien kliinisten, yleensä vaikeusasteeltaan lievien, merkkien ilmaantuessa: painonnousu, heikentynyt kylmyyden sietokyky, aktiivisuustason lasku ja voimakas bradykardia. Seerumin TSH-pitoisuuden selvä suureneminen tukee diagnoosia.

Kilpirauhasen toiminta normalisoituu yleensä 1–3 kuukaudessa hoidon päätyttyä. Henkeä uhkaavissa tilanteissa voidaan amiodaronihoitoa jatkaa siten, että hoitoon yhdistetään L-tyroksiini. L-tyroksiinin annos sovitetaan TSH-pitoisuuden mukaan.

### *Pediatriset potilaat*

Amiodaronin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Lääkkeen käyttöä lapsille ei sen vuoksi suositella.

### *Anestesia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8)*

Anestesiaalääkärin on tiedettävä potilaan amiodaronilääkityksestä ennen kirurgista toimenpidettä.

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukooסי-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei tulisi käyttää tätä lääkettä.

Potilasta on kehoitettava välttämään auringossa oleskelua ja käyttämään auringonsuojatuotteita hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Farmakodynaamiset interaktiot

- Kääntyvien kärkien takykardiaa (*Torsades de Pointes*) aiheuttavat lääkkeet

Yhdistelmähoito lääkkeen kanssa, joka voi aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardian (TdP), muodostaa vasta-aiheen Cordarone-valmisteen käytölle (ks. kohta 4.3).

- rytmihäiriölääkkeet kuten ryhmä IA (kinidiini, disopyramidi), prokaiiniamiidi, sotaloli, bepridiili

- muut kuin rytmihäiriölääkkeet (kuten vinkamiini, laskimonsisäinen erytromysiini, parenteraalinen pentamidiini, sisapridi ja tietyt neuroleptit kuten tioridatsiini), koska ne lisäävät mahdollisesti kuolemaan johtavan kääntyvien kärkien takykardian riskiä.
- QT-ajan pidentymistä aiheuttavat lääkkeet

Amiodaronin ja QT-ajan pidentymistä aiheuttavan lääkkeen samanaikaisen annon on perustuttava huolelliseen potilaskohtaiseen mahdollisten riskien ja hyötyjen arviointiin, koska riski kääntyvien kärkien takykardialle voi kasvaa (ks. kohta 4.4), ja potilaan QT-aikaa on seurattava pidentymisen varalta.

Fluorokinoloneja on vältettävä amiodaronia saavilla potilailla.

- Sydämen sykettä hidastavat tai automaatio- tai johtumishäiriöitä aiheuttavat lääkkeet

Yhdistelmähoitoa seuraavilla lääkkeillä ei suositella:

- beetasalpaajat ja sydämen sykettä hidastavat kalsiuminestäjät (verapamiili, diltiatseemi), koska ne voivat häiritä sydämentoimintaa (vaikea bradykardia) ja aiheuttaa johtumishäiriöitä.

- Hypokalemiaa indusoivat lääkkeet

Yhdistelmähoitoa seuraavilla lääkkeillä ei suositella:

- suolentoimintaa edistävät ulostuslääkkeet, koska ne voivat aiheuttaa hypokalemiaa ja siten lisätä kääntyvien kärkien takykardian riskiä. Muuntyyppisiä ulostuslääkkeitä voidaan käyttää.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä seuraavia lääkkeitä samanaikaisesti Cordarone-valmisteeseen kanssa:

- diureetit, jotka aiheuttavat hypokalemiaa joko yksinään tai yhdistelmähoidossa
- systeemiset kortikosteroidit (gluko-, mineralo-), tetrakosaktidi
- amfoterisiini B (i.v.).

Hypokalemian syntyminen on ehdottomasti estettävä (tai tarvittaessa korjattava jo syntynyt tila). QT-aikaa on seurattava, ja jos kääntyvien kärkien takykardiaa ilmenee, rytmihäiriölääkkeitä ei saa antaa (kammiotahdistus tarvittaessa, laskimonsisäistä magnesiumia voidaan käyttää).

- Yleisanestesia, happihoito (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

Seuraavia mahdollisesti vaikeita komplikaatioita on raportoitu nukutuksen yhteydessä: atropiiniin vastaamaton bradykardia, hypotensio, johtumishäiriöt ja sydämen minuuttitilavuuden pieneneminen. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmennyt vaikeita, jopa kuolemaan johtavia, hengityskomplikaatioita (aikuisen akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä) yleensä heti kirurgisen toimenpiteen jälkeen. Tämä voi johtua interaktiosta korkean happipitoisuuden kanssa.

#### Cordarone-valmisteiden vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Amiodaroni ja/tai sen metaboliitti desetyyliamiodaroni estävät CYP1A1-, CYP1A2-, CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2D6-entsyymejä ja P-glykoproteiinia ja voivat siten lisätä altistusta niiden substraateille. Amiodaronilla on pitkä puoliintumisaika, jonka vuoksi yhteisvaikutuksia voi ilmetä useita kuukausia amiodaronin käytön lopettamisen jälkeen.

- P-glykoproteiinin substraattit

Amiodaroni on P-glykoproteiinin inhibiittori. Amiodaronin samanaikainen anto P-glykoproteiinin substraattien kanssa lisää odotetusti niille altistumista.

- *Digitalis*: Sydämen automaattihäiriöitä (huomattava bradykardia) ja AV-johtumishäiriöitä (synergistinen vaikutus) voi ilmetä: myös plasman digoksiinipitoisuus voi kohota digoksiinin puhdistuman pienenemisen vuoksi. Potilasta on seurattava EKG-tutkimuksin ja plasman digoksiinipitoisuusmäärityksin ja tarkkailtava digitaalisen toksisuudesta viestivien kliinisten merkkien varalta. Digitalisannoksen muuttaminen voi olla välttämätöntä.
- *Dabigatraani*: Amiodaronin ja dabigatranin samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta verenvuotoriskin vuoksi. Dabigatranianannosta voi olla tarpeen muuttaa valmisteyhteenvedon mukaisesti.
- CYP2C9-substraatit  
Amiodaroni suurentaa CYP2C9-substraattien, kuten varfariinin tai fenytoiinin, pitoisuutta estämällä P450 2C9-sytokromia.
- *Varfariini*: Varfariinin ja amiodaronin yhdistelmä voi voimistaa oraalisen antikoagulantin vaikutusta ja lisätä siten verenvuotoriskiä. Protrombiinipitoisuuksia (INR-arvoa) on seurattava säännöllisemmin ja oraalisen antikoagulantin annosta muutettava sekä amiodaronihoidon aikana että amiodaronihoidon lopettamisen jälkeen.
- *Fenytoiini*: Fenytoiinin ja amiodaronin yhdistelmä voi johtaa fenytoiinin yliannostukseen ja aiheuttaa neurologisia oireita. Potilasta on seurattava kliinisesti ja fenytoiiniannosta pienennettävä heti yliannostuksen merkkien ilmaantuessa. Plasman fenytoiinipitoisuus on määritettävä.
- CYP2D6-substraatit
- *Flekainidi*: Amiodaroni suurentaa plasman flekainidipitoisuutta estämällä sytokromi CYP2D6-entsyymiä. Siksi flekainidin annosta pitää muuttaa.
- Sytokromi P450 3A4:n substraatit
- Kun tällaisia lääkkeitä annetaan samanaikaisesti amiodaronin kanssa, joka on CYP3A4:n inhibiittori, se saattaa johtaa näiden lääkkeiden pitoisuuksien kohoamiseen plasmassa ja mahdollisen toksisuuden lisääntymiseen:
  - *Siklosporiini*: yhdistäminen amiodaronihoitoon voi suurentaa plasman siklosporiinipitoisuutta. Annostusta on muutettava.
  - *Fentanyyli*: yhdistäminen amiodaronihoitoon voi voimistaa fentanyylin farmakologisia vaikutuksia ja siten lisätä sen toksisuutta.
  - *Statiinit*: Lihastoksisuuden (esim. rابدomyolyysin) riski kasvaa annettaessa amiodaronia samanaikaisesti CYP3A4:n kautta metaboloituvien statiinien, kuten simvastatiinin, atorvastatiinin ja lovastatiinin, kanssa. Suositellaan, että samanaikaisesti amiodaronin kanssa ei käytettäisi sellaista statiinia, joka metaboloituu CYP3A4:n kautta.
  - *Muut CYP3A4:n kautta metaboloituvat lääkkeet*: lidokaiini, takrolimuusi, sildenafili, midatsolaami, triatsolaami, dihydroergotamiini, ergotamiini, kolkisiini.

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Cordarone-valmisteeseen

CYP3A4:n ja CYP2C8:n inhibiittorit voivat estää amiodaronin metaboliaa ja lisätä altistusta amiodaronille. CYP3A4:n inhibiittoreita ovat mm. HIV-proteasiin estäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri ja sakinaviiri), makrolidit (esim. klaritromysiini, telitromysiini ja erytromysiini) ja sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli ja itrakonatsoli). CYP2C8:n inhibiittoreita ovat mm. gemfibrosiili ja trimetopriimi.

Amiodaronihoidon aikana suositellaan välttämään CYP3A4-inhibiittoreita (esim. greippimehua ja edellä lueteltuja lääkevalmisteita).

#### Muut yhteisvaikutukset Cordarone-valmisteen kanssa

Amiodaronin antamista sofosbuviirin kanssa yksin tai yhdistettynä muihin suoraan

hepatiitti C -virukseen (HCV) vaikuttaviin antiviraalisiin lääkkeisiin (esim. daklatasviiri, simepreviiri tai ledipasviiri) ei suositella, sillä se voi johtaa vakavaoireiseen bradykardiaan. Tämän bradykardiavaikutuksen mekanismi ei ole tiedossa (ks. kohta 4.4).

Jos yhdistelmähoito on välttämätön, suositellaan sydämen toiminnan seurantaan.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### *Raskaus*

Amiodaroni on lääkeaine, joka farmakologisen vaikutuksen takia on häirinnyt ja jonka voi perustellusti otaksua häiritsevän ihmisen reproduktiota. Sikiö voi vaarantua ilman suoranaisia epämuodostumia, mm. kasvun hidastumista on havaittu rotilla ja joillakin hiirillä. Koska amiodaroni vaikuttaa sikiön kilpirauhaseen, sen käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista, paitsi poikkeustilanteissa, kun hyöty äidille on suurempi kuin riski sikiölle.

##### *Imetys*

Amiodaroni erittyy rintamaitoon siinä määrin, että se voi terapeuttisinakin annoksina vaikuttaa imettävään lapseen. Tämän vuoksi Cordarone on vasta-aiheista imettäville äideille.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Amiodaronin turvallisuustietojen mukaan ei ole osoitettu, että amiodaroni vaikuttaisi haitallisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Seuraavat haittavaikutukset on luokiteltu elinryhmittäin esiintymistiheyden perusteella käyttäen seuraavaa asteikkoa:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10\ 000$
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

##### *Veri ja imukudos:*

- Hyvin harvinainen: hemolyyttinen anemia, aplastinen anemia, trombosytopenia.
- Tuntematon: neutropenia, agranulosytoosi.

##### *Sydän:*

- Yleinen: bradykardia, yleensä keskivaikea ja annosriippuvainen.
- Melko harvinainen: rytmihäiriön ilmaantuminen tai paheneminen, joka voi joskus johtaa sydänpysähdykseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), johtumishäiriöt (SA-katkos, vaihtelevan asteinen AV-katkos) (ks. kohta 4.4).
- Hyvin harvinainen: huomattava bradykardia tai sinuspysähdys potilailla, joilla on sinussolmukkeen toimintahäiriö, ja/tai iäkkäillä potilailla.
- Tuntematon: kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

##### *Umpieritys (ks. kohta 4.4):*

- Yleinen: kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta, jopa kuolemaan johtava.
- Hyvin harvinaiset: antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH).

#### *Silmät:*

- Hyvin yleinen: sarveiskalvon mikrokertymät yleensä pupillin alla olevalla alueella. Niihin voi liittyä värikehä kirkkaassa valossa tai näön hämärtymistä. Sarveiskalvon mikrokertymät koostuvat monimutkaisista rasvakertymistä ja häviävät hoidon lopettamisen jälkeen.
- Hyvin harvinainen: optikusneuropatia/neuriitti, joka voi edetä sokeutumiseen (ks. kohta 4.4).

#### *Ruoansulatuselimistö:*

- Hyvin yleinen: benignejä ruoansulatuskanavan vaivoja (pahoinvointia, oksentelua, makuaistin muutoksia) ilmenee yleensä annoksen kyllästysvaiheessa ja ne häviävät annosta pienennettäessä.
- Yleinen: ummetus
- Melko harvinainen: suun kuivuminen
- Tuntematon: haimatulehdus (akuutti).

#### *Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:*

- Tuntematon: granulooma, esim. luuydingranulooma.

#### *Maksa ja sappi (ks. kohta 4.4):*

- Hyvin yleinen: yksittäinen seerumin transaminaasiarvojen nousu, joka on yleensä kohtalainen (1,5–3-kertainen normaaliarvoihin nähden) ja joka ilmenee hoidon alkuvaiheessa. Se voi normalisoitua annosta pienentämällä tai jopa itsestään.
- Yleinen: akuutit maksahäiriöt, joihin liittyvät korkeat seerumin transaminaasiarvot ja/tai keltaisuus, mukaan lukien maksan vajaatoiminta, joskus jopa fataalina.
- Hyvin harvinainen: krooninen maksasairaus (pseudoalkoholihepatiitti, kirroosi), joskus fataalina.

#### *Immuunijärjestelmä:*

- Tuntematon: angioneuroottinen edeema (Quincken edeema), anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki.

#### *Tutkimukset:*

- Hyvin harvinainen: veren kreatiinipitoisuuden suureneminen.

#### *Aineenvaihdunta ja ravitsemus:*

- Tuntematon: vähentynyt ruokahalu.

#### *Hermosto:*

- Yleinen: ekstrapyramidaalinen vapina, painajaisunet, unihäiriöt.
- Melko harvinainen: perifeerinen sensomotorinen neuropatia ja/tai myopatia, korjaantuu yleensä kun hoito lopetetaan (ks. kohta 4.4).
- Hyvin harvinainen: serebellaarinen ataksia, benigni intrakraniaalinen hypertensio (pseudotumor cerebri), päänsärky.
- Tuntematon: parkinsonismi, parosmia.

#### *Psyykkiset häiriöt:*

- Tuntematon: delirium (mukaan lukien sekavuus), hallusinaatiot.

#### *Sukupuolielimet ja rinnat:*

- Hyvin harvinainen: epididymiitti, impotenssi.
- Tuntematon: libidon heikkeneminen.

#### *Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:*

- Yleinen: keuhkotoksisuus (alveolaari/interstitiaalipneumoniitti tai fibroosi, pleuriitti, obliteroiva bronkiitti -organisoituvaa pneumoniaa (BOOP)), joskus kuolemaan johtava (ks. kohta 4.4).
- Hyvin harvinainen: bronkospasmi potilailla, joilla on vaikea hengitysvajaus ja erityisesti

astmaatikoilla, akuutti aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä, joskus kuolemaan johtava, yleensä välittömästi kirurgisen toimenpiteen jälkeen (tämä voi johtua suuren happipitoisuuden aiheuttamasta yhteisvaikutuksesta) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

- Tuntematon: keuhkoverenvuoto.

#### *Iho ja ihonalainen kudokset:*

- Hyvin yleinen: valoherkkyys (ks. kohta 4.4).
- Yleinen: ekseema, ihon harmahtava tai sinertävä pigmentoituminen suuria vuorokausiannoksia käyttäen annettavan pitkäaikaishoidon aikana. Tällaiset pigmentaatiot häviävät hitaasti hoidon päätyttyä.
- Hyvin harvinainen: eryteema sädehoidon aikana, ihottumat, yleensä ei-spesifisiä, eksofoliativinen dermatiitti, alopesia.
- Tuntematon: urtikaria, vaikeat ihoreaktiot, kuten toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS), rakkulainen ihottuma ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS).

#### *Luusto, lihakset ja sidekudos:*

- Tuntematon: lupus-tyyppinen oireyhtymä.

#### *Verisuonisto:*

- Hyvin harvinainen: vaskuliitti.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Saatavilla oleva tieto amiodaronin akuutista yliannostuksesta on vähäistä. Muutamia tapauksia sinusbradykardiaa, sydänkatkosta, ventrikulaarista takykardiaa, kääntyvien kärkien takykardiaa, verenkierron häiriöitä ja maksavaurioita on raportoitu. Amiodaronin farmakokinetikasta johtuen potilaan tilaa, etenkin sydämen toimintaa, on seurattava riittävän pitkään. Yliannostusta hoidetaan oireiden mukaan. Amiodaroni sen paremmin kuin sen metaboliitit eivät dialysoidu.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rytmihäiriölääkkeet, ryhmä III, ATC-koodi: C01BD01

#### *Antiarytmiset ominaisuudet:*

- pidentää sydänlihaskudoksen aktiopotentiaalin kolmatta vaihetta, mikä vähentää lähinnä kaliumvirtausta (luokka III Vaughan-Williamsin luokituksen mukaan). Aktiopotentiaalin pidentyminen ei liity sydämen syketiheyteen.
- heikentää sinusautomatiaa, mikä aiheuttaa atropiiniin reagoimatonta bradykardiaa
- salpaa alfa- ja beeta-adrenergisia reseptoreita ei-kompetitiivisesti

- hidastaa sinus-eteis-, eteis- ja solmukejohtumista, joka on selvintä nopeassa sydämenrytmissä
- ei muuta intraventrikulaarista johtumisnopeutta
- pidentää refraktaariaikaa ja hidastaa sydänlihaksen ärtyvyyttä eteisissä, solmukkeissa ja kammioissa
- pidentää refraktaariaikaa ylimääräisissä AV-johtoradoissa, mikä hidastaa johtumisnopeutta.

#### *Anti-iskeemiset ominaisuudet:*

- vähentää perifeeristä vastusta kohtalaisesti ja harventaa sykettä, mikä vähentää hapentarvetta
- salpaa alfa- ja beeta-adrenergisia reseptoreita ei-kompetitiivisesti
- laajentaa sepelvaltimoita suoraan.

#### *Muuta:*

- ei omaa merkitsevää negatiivista inotrooppista vaikutusta ja minuuttitilavuus pysyy muuttumattomana.

#### *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/m<sup>2</sup>/vrk, ilmaistuna neliometriä kohti)
- Ylläpitoannos: pienintä tehokkainta annosta on käytettävä; yksilöllisen vasteen mukaan, annos voi vaihdella 5–10 mg/kg/vrk (tai 250 mg/m<sup>2</sup>/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 Farmakokineetiikka**

#### *Imeytyminen*

Amiodaroni imeytyy elimistöön hitaasti ja sen kudoshakuisuus on suuri, etenkin rasvakudoksen suhteen. Oraalinen biologinen hyötyosuus on 30–80 % (keskiarvo noin 50 %). Kerta-annostelussa enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 3–7 tunnin kuluttua.

Farmakokineetiikan vuoksi on käytettävä kyllästysannoksia, jotta riittävä kudospitoisuus saavutettaisiin nopeasti terapeuttisen vaikutuksen aikaansaamiseksi. Terapeuttinen vaikutus saavutetaan yleensä viikon kuluttua (muutaman päivän jälkeen tai viimeistään kahden viikon kuluttua) kyllästysannoksesta riippuen. Amiodaronin annoksen ja plasman vakaan tilan pitoisuuden välillä on yhteys, kun taas plasman amiodaronipitoisuus ja vaikutus eivät korreloi keskenään selvästi.

#### *Jakautuminen*

Valmisteen sitoutumisaste proteiineihin on korkea (noin 96 %), ja sen näennäinen jakautumistilavuus on erittäin suuri. Pitoisuuden steady-state -taso plasmassa saavutetaan aikaisintaan kuukauden kuluttua.

#### *Biotransformaatio*

Amiodaroni metaboloituu runsaasti maksan CYP3A4:n ja CYP2C8:n välityksellä, vähäisemmässä määrin CYP1A2:n, CYP2C19:n ja CYP2D6:n välityksellä ja eliminoituu sappiteitse. Amiodaroni ja sen metaboliitti desetyyliamiodaroni estävät maksan CYP2D6-, CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymejä.

### *Eliminaatio*

Amiodaroni metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n ja CYP2C8:n välityksellä.

Amiodaroni ja sen metaboliitti desetyyliamiodaroni ovat *in vitro* -olosuhteissa osoittautuneet potentiaalisiksi CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP3A4-, CYP2A6-, CYP2B6- ja CYP2C8-estäjiksi. Amiodaroni ja desetyyliamiodaroni estävät mahdollisesti myös eräitä kuljettajia, kuten P-glykoproteiinia ja orgaanisten kationien kuljettajia (OCT2). Eräässä tutkimuksessa osoitettiin kreatiinipitoisuuden 1,1 %:n nousu (kreatiini on OCT2:n substraatti). Amiodaronin yhteisvaikutukset CYP3A4:n, CYP2C9:n, CYP2D6:n ja P-glykoproteiinin kanssa on kuvattu *in vivo* -tutkimustiedoissa.

Amiodaronia erittyy muuttumattomana virtsaan vähäisessä määrin. Päämetaboliitti on desetyyliamiodaroni, jonka tasot plasmassa ovat pitkäaikaishoidossa yhtä korkeat kuin lähtöaineenkin. Tämän aktiivisen metaboliitin farmakologista vaikutusta ei ole täysin selvitetty. Sekä amiodaroni että desetyyliamiodaroni ovat olleet vielä mitattavissa ainakin kolmen kuukauden kuluttua oraalisen pitkäaikaishoidon päättymisestä.

Jodi vapautuu molekyylistä osittain ja erittyy virtsaan jodipitoisina yhdisteinä:

6 mg 24 tunnissa, kun vuorokausiannos on 200 mg amiodaronia. Jäljelle jäävä molekyyliosä, joka siis sisältää jodia eniten, eliminoituu ulosteeseen maksan kautta.

Eliminaatio jatkuu hoidon lopettamisen jälkeen useita kuukausia. On otettava huomioon, että valmisteen jälkivaikutus voi kestää 10 päivästä yhteen kuukauteen hoidon päättymisen jälkeenkin.

Eliminaatio on vaihtelevaa ja hidasta, ja eliminaation puoliintumisaikaksi on raportoitu 20–100 päivää pitkäaikaishoidon jälkeen.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Plasman amiodaronipitoisuus ei suurene munuaisten vajaatoiminnassa, joten sitä sairastaville voidaan käyttää normaaliannoksia.

### *Maksan vajaatoiminta*

Valmisteen farmakokinetiikkaa maksan vajaatoiminnassa ei ole selvitetty.

### *Iäkkäät potilaat*

Iäkkäillä potilailla amiodaronin ja desetyyliamiodaronin puoliintumisaika pitenee ja amiodaronin jakautumistilavuus kasvaa.

### *Pediatriset potilaat*

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Rotilla tehdyssä kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa amiodaroni lisäsi kilpirauhasen follikulaarisia kasvaimia (adenoomia ja/tai karsinoomia) molemmilla sukupuolilla kliinisesti merkitsevillä altistustasoilla. Mutageenisuuslöydökset olivat negatiivisia, joten kasvainten syntymekanismiin oletetaan olevan todennäköisemmin epigeeninen kuin genotoksinen. Hiirillä ei todettu karsinoomia, mutta havaittiin annosriippuvaista kilpirauhasen follikulaarista liikakasvua. Nämä vaikutukset rottien ja hiirien kilpirauhasiin johtuivat todennäköisesti amiodaronin vaikutuksesta kilpirauhasen hormonien synteisiin ja/tai vapautumiseen. Näiden löydösten merkitys ihmiselle on vähäinen.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Laktoosimonohydraatti  
maissitärkkelys

povidoni  
vedetön kolloidinen piidioksidi  
magnesiumstearaatti.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

PVC/alumiini -lämpipainopakkaus, jossa on 30 tablettia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Sanofi Oy  
Revontulenkujä 1  
02100 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

100 mg: 10522  
200 mg: 9368

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

100 mg:  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.9.1991  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.5.2006

200 mg:  
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.11.1986  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.5.2006

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.2.2017