

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amiokordin 50 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml süstelahust sisaldab 50 mg amiodaroonvesinikkloriidi (150 mg/3 ml ampullis).

INN. *Amiodaronum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

1 ml süstelahust sisaldab 20,2 mg bensüülalkoholi (E1519). 1 ampull (3 ml) sisaldab 60,6 mg bensüülalkoholi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Süstelahus on kergelt kollakas ja selge.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Paroksüsmaalne supraventrikulaarne tahhükardia (sealhulgas Wolff-Parkinson-White'i sündroom), kodade virvendus ja laperdus, ventrikulaarsed tahhüarütmid, kui teised ravimid on toimeteta, vastunäidustatud või on põhjustanud tõsiseid kõrvaltoimeid.

Märkus. Amiodarooni süstelahust kasutatakse vaid juhul, kui on vajalik kiire ravitoime või kui suukaudne manustamine ei ole võimalik.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Amiokordin süstelahust tohib kasutada ainult juhul, kui on olemas kardiaalse monitooringu, defibrillatsiooni ja südamestimulatsiooni võimalused.

Amiokordin süstelahust võib kasutada enne elektrilist kardioversiooni.

Annustamine toimub vastavalt patsiendi seisundile ja vajadustele.

Intravenoosne boolusannus. Tavaline annus on 5 mg/kg kehakaalu kohta, süstituna vähemalt kolme minuti vältel. Annust võib korrata, kuid mitte varem kui 15 minuti pärast, seda isegi juhul, kui kasutatud on ainult üks ampull ravimit, sest esineb oht vereringe pöördumatu kollapsi tekkeks. Ravitoime avaldub esimestel minutitel ja väheneb aeglaselt. Seetõttu on toime säilitamiseks vajalik infusioon.

Intravenoosne infusioon. Tavaliseks *kiüllastusannuseks* on 5 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna 250 ml 5% glükoosilahusega lahjendatult 20 minuti kuni 2 tunni jooksul. Infusioonikiirust reguleeritakse vastavalt ravimi toime avaldumisele. Annust võib 24 tunni jooksul korrata 2...3 korda. Ööpäevane

annus ei tohiks ületada 1200 mg.

Säilitusannuseks on 10-20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas (tavaliselt 600 kuni 800 mg, maksimaalselt 1200 mg ööpäevas), manustatuna 250 ml 5% glükoosilahusega lahjendatult. Ravimi parenteraalne manustamine kestab tavaliselt 4...5 päeva. Kestva ravi planeerimisel peaks suukaudset ravi alustama juba esimesel infusioonipäeval.

Üleminek intravenoosselt suukaudsele ravile

Niipea kui on saavutatud piisav ravivastus, tuleb samaaegselt alustada suukaudset ravi tavalise küllastusannusega (200 mg kolm korda ööpäevas). Amiokordin'i annust tuleb seejärel astmeliselt vähendada.

Eakad

Nagu kõigi patsientide puhul, on oluline kasutada väikseimat efektiivset annust. Kuigi puuduvad andmed erineva annuse vajaduse kohta sellel patsientide rühmal, võib eakatel liiga suure annuse kasutamine esile kutsuda bradükardiat ja ülejuhtehäireid. Erilist tähelepanu tuleb pöörata kilpnäärme funktsiooni jälgimisele (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.8).

Neeru- ja maksafunktsiooni häiretega patsiendid

Neeru- ja maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vaja annust kohandada.

Manustamisviis

Amiokordin'i süstelahust võib segada ainult 5% glükoosilahusega.

Ravimi veeni süstimine peab kestma vähemalt 3 minutit.

Intravenoosse infusiooni küllastusannus tuleb manustada 250 ml 5% glükoosilahusega lahjendatult 20 minuti kuni 2 tunni jooksul.

Intravenoosse infusiooni säilitusannus tuleb 250 ml 5% glükoosilahusega lahjendatult manustada infusioonipumbaga tsentraalveeni kateetrisse.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, joodi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes (üks ampull sisaldab ligikaudu 56 mg joodi).
- Siinusbradükardia ja sinuatriaalne südameblokaad. Raskete ülejuhtehäirete (kõrge astme AV-blokaad, bifastsikulaarne või trifastsikulaarne Hisi kimbu blokaad) või siinussõlme nõrkuse sündroomiga patsientidel tohib Amiokordin'i kasutada ainult koos südamestimulaatoriga.
- Raske hingamispuudulikkus, vereringe kollaps, või raske arteriaalne hüpotensioon, hüpotensioon, südamepuudulikkus ja kardiomiopaatia on samuti vastunäidustused, kui Amiokordin'i kasutatakse boolussüstina.
- Samaaegne ravi preparaatidega, mis võivad põhjustada *torsade de pointes*'i tüüpi polümorfset ventrikulaarset tahhüarütmia (vt lõik 4.5),
- olemasolev kilpnäärme funktsiooni häire või nende esinemine anamneesis. Kilpnäärme funktsiooni testid tuleb võimalusel enne ravi teha kõigile patsientidele.
- Rasedus (erandiks on vältimatut abi vajavad olukorrad, kui prognoositav kasu on riskist suurem) ja imetamine (vt lõik 4.6).
- Bensüülalkoholi sisalduse tõttu on amiodarooni intravenoosne manustamine vastunäidustatud vastsündinutele, imikutele ja kuni 3-aastastele lastele.

Kõik ülalloeletud vastunäidustused ei kehti amiodarooni kasutamisel defibrillatsioonile allumatu ventrikulaarse fibrillatsiooni ravis kardiopulmonaalse elustamise korral.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Amiokordin süstelahust tohib kasutada ainult spetsiaalses osakonnas pideva jälgimise tingimustes

(EKG ja vererõhk).

Intravenoosne infusioon on eelistatud boolusele mõnikord kiire süstimisega seotud hemodünaamiliste toimete tõttu (vt lõik 4.8). Liiga kiire manustamine või üleannustamine võib esile kutsuda tsirkulatoorse kollapsi (sellistel patsientidel bradükardia esinemisel on edukalt kasutatud atropiini). Korduv või püsiinfusioon perifeersetesse veenidesse võib viia süstekoha reaktsioonide tekkeni (vt lõik 4.8). Kui on ette näha korduvat või püsiinfusiooni, on soovitatav manustamine tsentraalveeni kateetri kaudu.

Infusiooni teel manustatuna võib Amiokordin süstelahuse tilga suurus väheneda ja vajadusel tuleb infusioonikiirust kohandada.

Anesteesia (vt lõik 4.5)

Enne operatsiooni tuleb anesthesioloogi teavitada, et patsient saab amiodarooni.

Südame häired

Ettevaatlik peab olema hüpotensiooni ja dekompanseeritud kardiomüopaatia ning raske südamepuudulikkusega patsientide puhul (vt ka lõik 4.3).

Amiodaroonil on madal proarütmogeenne toime. Kirjeldatud on uute rütmihäirete teket või ravitud rütmihäirete halvenemist, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Oluline, kuigi raske on eristada ravimi toime puudumist proarütmogeenselt toimest, kas seotud südamehaiguse süvenemisega või mitte. Proarütmogeensed toimed tekivad üldiselt seoses ravimite koostoimetega ja/või elektrolüütide tasakaalu häiretega (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Amiodarooni farmakoloogilise toime tulemusel võivad ilmneda muutused elektrokardiogrammis (EKG): QT-intervalli pikenemine (repolarisatsiooniaja pikenemine) ja U-saki tekkimine. On teatatud uute rütmihäirete tekkimisest või arütmia süvenemisest, mõni kord ka letaalsest. On oluline, kuid väga raske eristada, kas see võib olla seotud ravimi proarütmogeense toimega, olla seotud kaasuva südamehaigusega või olla seotud raviefekti puudumisega. Üldiselt on nendest juhtudest seoses amiodarooniga teatatud harvemini kui seoses teiste antiarütmiliste ravimitega ning enamasti ilmnevad need seoses ravimite koostoimetega ja/või elektrolüütide tasakaalu häiretega (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Ravi tuleb katkestada, kui tekivad sinuatriaalne blokaad, teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad või bifastsikulaarne Hisi kimbu blokaad.

Retrospektiivsetes uuringutes leiti, et kui siiriku retsipient on enne südame transplantatsiooni kasutanud amiodarooni, siis on see seotud suurenenud riskiga siiriku primaarse düsfunktsiooni (*primary graft dysfunction*, PGD) tekkeks.

PGD on südame transplantatsiooni eluohtlik tüsistus, mis avaldub vasaku või parema vatsakese või biventrikulaarse düsfunktsioonina esimese 24 tunni jooksul pärast transplantatsiooni operatsiooni, kui puudub tuvastatav sekundaarne põhjus (vt lõik 4.8). Raske PGD võib olla pöördumatu.

Südamesiiriku ootejärjekorras olevate patsientide puhul tuleb kaaluda alternatiivsete arütmiavastaste ravimite kasutamist nii varakult enne transplantatsiooni kui võimalik.

Raske bradükardia ja südameblokaad (vt lõik 4.5)

Raske, potentsiaalselt eluohtliku bradükardia ja südameblokaadi juhtusid on täheldatud amiodarooni kasutamisel koos sofosbuvüüri sisaldavate ravikombinatsioonidega.

Bradükardia on tavaliselt tekkinud tundide või päevade jooksul, kuid hilisemaid juhtumeid on enamasti täheldatud kuni 2 nädalat pärast C-hepatiidi viirusvastase (HCV) ravi alustamist.

Amiodarooni tohib sofosbuvüüri sisaldaval raviskeemil patsientidel kasutada ainult juhul, kui muud alternatiivsed südame löögisagedust aeglustavad ravimid ei ole talutavad või on vastunäidustatud.

Kui samaaegne ravi amiodarooniga on vajalik, on patsientidel soovitatav koosmanustamise esimese 48 tunni jooksul läbi viia statsionaarne südame jälgimine, mille järel tuleb igapäevaselt läbi viia südame löögisageduse ambulatoorne või enesekontroll, vähemalt 2 esimesel ravinädalal.

Amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu tuleb ülalnimetatud viisil läbi viia südame jälgimine ka nendel patsientidel, kes on viimase paari kuu jooksul ravi amiodarooniga katkestanud ja on alustamas ravi sofosbuvüüri sisaldava raviskeemiga.

Kõiki patsiente, kes saavad samaaegset ravi C-hepatiidi viiruse vastaste otsese toimega ravimite ja amiodarooniga, tuleb teavitada bradükardia ja südameblokaadi sümptomitest ning vajadusest nende tekkimisel kiiresti arsti poole pöörduda.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired (vt lõik 4.8)

Düspnoe või ebaproduktiivse köha teke võib olla seotud amiodarooni pulmonaalse toksilisusega (hüpersensitiivne pneumoniit, alveolaarne/interstitsiaalne pneumoniit või fibroos, pleuriit, oblitereeruv bronhioliit, mis muutub pneumooniaks/BOOP). Esinevateks tunnusteks võivad olla düspnoe (mis võib olla raske ja südame seisundi tõttu seletamatu), ebaproduktiivne köha ja üldise tervise halvenemine (väsimus, kehakaalu langus ja palavik). Algus on tavaliselt aeglane, kuid võib olla kiiresti progresseeruv. Kuigi enamik juhtudest on teatatud pikaajalise ravi korral, on mõni neist ilmnenuk kohe pärast ravi alustamist.

Intravenoosse amiodarooni kasutamisel on väga harva teatatud interstitsiaalse pneumoniidi juhtudest. Selle diagnoosi kahtluse korral tuleb teha rindkere röntgenülesvõte. Uuesti tuleb hinnata amiodaroonravi vajadust, sest amiodaroonravi varajase lõpetamise järgselt on interstitsiaalne pneumoniit üldiselt pöörduv, ning kaaluda kortikosteroidravi (vt lõik 4.8). Kliinilised sümptomid taanduvad sageli mõne nädala jooksul, millele järgneb aeglasem radioloogilise leiu ja kopsufunktsiooni paranemine. Mõnede patsientide seisund võib halveneda vaatamata Amiokordin-ravi lõpetamisele.

Väga harva esinevaid raskeid respiratoorseid komplikatsioone, mis mõnikord on lõppenud surmaga, on tavaliselt täheldatud vahetul operatsioonijärgsel perioodil (täiskasvanu äge respiratoorne distress-sündroom); see võib olla tingitud võimalikust koostoimest suure hapnikukontsentratsiooniga (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Maksafunktsiooni häired (vt lõik 4.8)

Kohe pärast ravi alustamist ja ravi ajal amiodarooniga on soovitatav jälgida maksafunktsiooni näitajaid (transaminaase). Äge maksafunktsiooni häire (k.a raske hepatotsellulaarne puudulikkus või maksakahjustus, mis võib mõnikord lõppeda surmaga) ja krooniline maksafunktsiooni häire võib esineda esimese 24 tunni jooksul intravenoosse amiodarooni manustamisest. Pärast amiodaroonravi alustamist on soovitatav hoolikalt jälgida transaminaaside aktiivsust. Seetõttu tuleb amiodarooni annust vähendada või ravi lõpetada, kui transaminaaside aktiivsus ületab normvahemiku ülemise piiri vähemalt 3 korda.

Silma kahjustused (vt lõik 4.8)

Ähmase nägemise või nägemislanguse tekkimisel tuleb kohe teostada täielik silmade uuring, kaasa arvatud fundoskoopia. Nägemisnärvi neuropaatia ja/või neuuriidi ilmnemisel tuleb ravi amiodarooniga lõpetada, sest seisund võib süveneda pimedaks jäämiseni.

Ravimite koostoimed (vt lõik 4.5)

Amiodarooni kasutamine koos järgmiste ravimitega ei ole soovitatav: beetablokaatorid, südame löögisagedust aeglustavad kaltsiumikanali blokaatorid (verapamiil, diltiaseem), stimuleeriva toimega lahtistid, mis võivad põhjustada hüpokaleemiat.

Ettevaatusabinõud

Kõrvaltoimed (vt lõik 4.8) on enamasti seotud ravimi üleannustamisega, seetõttu on eriti oluline manustada minimaalset efektiivset säilitusannust, et hoida ära või viia miinimumini kõrvaltoimed.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused (vt lõik 4.8)

Patsientidele tuleb soovitada hoiduda ravi ajal ülemäärasest päikese käes viibimisest või kasutada päikesekaitsevahendeid, sest amiodarooni võtvad patsiendid võivad olla ülitundlikud päikesevalguse suhtes, mis võib püsida mitu kuud pärast amiodarooni kasutamise lõpetamist. Enamikel juhtudel piirduvad sümptomid päikesega kokku puutunud naha kipituse, põletuse ja punetusega, kuid tekkida võivad ka rasked fototoksilised reaktsioonid koos villidega.

Vajalikud uuringud (vt lõik 4.8)

Enne amiodarooniga ravi alustamist on soovitatav teha EKG ja määrata seerumi kaaliumisisaldus. Ravi ajal on soovitatav regulaarselt määrata maksafunktsiooni näitajaid (transaminaase) ja jälgida EKG-d.

Amiodaroon võib põhjustada hüpotüreooosi või hüpertüreooosi, eriti patsientidel, kelle isiklikus

anamneesis esineb kilpnäärmehaigusi, seetõttu tuleb enne ravi alustamist amiodarooniga teha kliinilised ja bioloogilised (TSH) uuringud. Uuringuid tuleb korrata ravi ajal, kuuekuuliste intervallide järel ning mitme kuu järel pärast ravi lõpetamist.

Eriti oluline on see eakate puhul. Patsiente, kelle anamnees viitab suurenenud riskile kilpnäärme funktsiooni häirete tekkeks, on soovitatav regulaarselt hinnata. Kilpnäärme funktsiooni häirete kahtluse korral tuleb määrata usTSH tase seerumis.

Eeskätt seoses antiarütmiliste ravimite pideva kasutamisega on teatatud ventrikulaarse defibrillatsiooni ja/või südame tehisrüturi või implanteeritava südame defibrillaatori erutusläve tõusust, mis võivad mõjutada seadme efektiivsust. Seetõttu on soovitatav seadme töö korduv kontroll enne amiodarooni ravi ning selle ajal.

Kilpnäärme funktsiooni häired (vt lõik 4.8)

Amiodaroon sisaldab joodi ja võib seetõttu mõjutada radioaktiivse joodi neeldumist. Kuid kilpnäärme funktsiooni testid (vaba T₃, vaba T₄, usTSH) on tõlgendatavad. Amiodaroon pärsib levotüroksiini (T₄) perifeerset konversiooni trijoodtüroniiniks (T₃) ning võib põhjustada isoleeritud biokeemilisi muutusi (vaba T₄ tõus seerumis, vaba T₃ vähenemine langus või isegi normiväärtused) kliiniliselt eutüreoidsetel patsientidel. Sellistel juhtudel ei ole põhjust amiodaroonravi lõpetada, kui puuduvad kilpnäärme haiguse kliinilised või muud bioloogilised (usTSH) ilmingud.

Hüpotüreooosi tuleb kahtlustada järgmiste kliiniliste nähtude ilmnemisel: kehakaalu suurenemine, külmatalumatus, vähenenud aktiivsus, ülemäärane bradükardia. Diagnoosi toetab seerumi usTSH tõus ja ülemäärane TSH vastus türeotropiini vabastavale hormoonile. T₃ ja T₄ tase võib olla madal. Eutüreooos saavutatakse tavaliselt 3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Eluohtlikus olukorras võib jätkata amiodaroonravi kombinatsioonis levotüroksiiniga. Levotüroksiini annus tuleb kohandada vastavalt TSH tasemele.

Lapsed

Amiokordin'i süstelahuse ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Seetõttu ei ole amiodarooni kasutamine lastel soovitatav.

Amiokordin'i süstelahust ei tohi manustada enneaegsetele või vastsündinutele (vt lõik 3 ja allpool lõik „Oluline teave koostisosade suhtes“).

Oluline teave koostisosade suhtes

Amiokordin'i süstelahus sisaldab 20,2 mg bensüülalkoholi ühes ml lahuses. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Amiokordin'i süstelahust ei tohi manustada vastsündinutele, imikutele ja kuni 3-aastastel lastele (vt lõik 4.3). Bensüülalkoholi intravenoosset manustamist on seostatud vastsündinutel tõsise kõrvaltoime ja surmaga („õhupuudussündroom“).

Ettevaatus on vajalik raseduse ja imetamise ajal ning maksa- ja neerukahjustusega patsientidel bensüülalkoholi kumuleerumise ja toksilisuse (metaboolne atsidoos) riski tõttu.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Torsade de pointes'i teket või QT-intervalli pikendamist põhjustavad ravimid

Torsade de pointes'i teket põhjustavad ravimid

Kombineeritud ravi järgmiste QT-intervalli pikendavate ravimitega on vastunäidustatud (vt lõik 4.3):

- antiarütmilised ravimid (Ia klass: nt kinidiin, prokaiinamiid, disopüramiid; III klass: sotalool, bretüülium);
- mitte-antiarütmilised ravimid: nt vinkamiin, mõned neuroleptikumid (kloorpromasiin, tioridasiin, flufenasiin, pimosiid, haloperidool, amisulpriid ja sertindool), sultopriid, antihistamiinikumid (tsisapriid, terfenadiin, misolastiin), erütromütsiin (i/v) ja pentamidiin (parenteraalne).

Sellised kombinatsioonid suurendavad riski potentsiaalselt letaalse *torsades de pointes'*i tüüpi südame rütmihäirete tekkeks (vt lõik 4.3).

QT-intervalli pikendavad ravimid

Amiodarooni manustamine koos ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli pikenemist (näiteks klaritromütsiin), peab põhinema võimalike riskide ja kasu hoolikal individuaalsel hindamisel, sest suurenedes võib *torsade de pointes*'i tekkerisk ning patsiente tuleb jälgida QT-intervalli pikenemise suhtes.

Amiodarooniga ravitavad patsiendid peavad vältima fluorokinolonide kasutamist.

Südame löögisagedust aeglustavad või automatismi või ülejuhtehäireid põhjustavad ravimid

Kombineeritud ravi koos järgmiste ravimitega ei ole soovitatav:

- beetablokaatorid ja teatud kaltsiumikanali blokaatorid (diltiaseem, verapamiil); tekkida võib negatiivse kronotroopse toime võimendumine ja ülejuhte aeglustumine.

Ained, mis võivad põhjustada hüpokaleemiat

Kombineeritud ravi koos järgmiste ravimitega ei ole soovitatav:

- stimuleeriva toimega lahtistid, mis võivad põhjustada hüpokaleemiat, suurendades seeläbi *torsade de pointes*'i riski. Kasutada tuleb teist tüüpi lahtisteid.

Ettevaatlik peab olema amiodarooni kasutamisel koos järgmiste ravimitega, mis võivad samuti põhjustada hüpokaleemiat ja/või hüpomagneseemiat:

- hüpokaleemiat tekitavad diureetikumid (eraldi või kombinatsioonis),
- süsteemsed kortikosteroidid (glüko-, mineralo-), tetrakosaktiid,
- intravenoosne amfoteritsiin B.

Hüpokaleemia korral tuleb rakendada korrigeerivaid meetmeid ja jälgida QT-intervalli. *Torsade de pointes*'i korral ei tohi antiarütmikumide manustada; alustada võib südamestimulatsiooni ja manustada intravenoosselt magneesiumi.

Üldanesteesia (vt lõigud 4.4 ja 4.8)

Üldanesteerias või suures annuses hapnikravi saavate patsientide puhul on soovitatav ettevaatus.

Amiodarooni saavatel patsientidel on üldanesteesia ajal kirjeldatud potentsiaalselt raskeid komplikatsioone: atropiinile allumatu bradükardia, hüpotensioon, ülejuhtehäired, südame minutimahu vähenemine.

Amiodarooniga ravitud patsientidel on üksikutel juhtudel vahetult pärast operatsiooni tekkinud äge respiratoorse distressi sündroom (ARDS, kopsuturse), mis mõnikord on lõppenud surmaga. See võib olla tingitud võimalikust koostoimest suure hapniku kontsentratsiooniga.

Amiodarooni toime teistele ravimitele

Amiodaroon ja/või selle metaboliit desetylamiidamiodaroon inhibeerivad CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 ja P-glükoproteiini ning võivad suurendada nende substraatide ekspositsiooni. Amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu võib koostoimeid täheldada mitu kuud pärast amiodarooni kasutamise lõpetamist.

PgP substraadid

Amiodaroon on P-gp inhibiitor. Manustamisel koos P-gp substraatidega on oodata nende ekspositsiooni suurenemist:

- *digitaalis*: võimalik on automatismi häirete (bradükardia) ja atrioventrikulaarse blokaadi tekkimine (sünergistlik toime); lisaks võib suurenedes digoksiini kontsentratsioon plasmas digoksiini elimineerumise aeglustumise tõttu. Soovitatav on kliiniline, EKG ja bioloogiline (k.a digoksiini plasmasisalduse määramine vajadusel) jälgimine ning vajadusel kohandada digoksiini annust.
- *dabigatraan*: verejooksuohu tõttu peab olema ettevaatlik amiodarooni manustamisel koos dabigatraaniga. Vajalikuks võib osutada dabigatraani annuse kohandamine vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele.

CYP 2C9 substraadid

CYP 2C9 inhibeerimise tõttu põhjustab amiodaroon suukaudsete antikoagulantide (varfariini) ja fenütoiini plasmakontsentratsiooni suurenemist.

- *varfariin*: antikoagulantide terapeutilise toime tugevnemise ja veritsemise riski suurenemise tõttu, tuleb sagedamini kontrollida protrombiiniaega ja vajalikuks võib osutuda suu kaudu manustatavate antikoagulantide annuste korrigeerimine nii ravi ajal, kui ka pärast amiodaroonravi lõpetamist.
- *fenütoiin*: fenütoiini kooskasutamisel amiodarooniga võivad kaasneda üleannustamise nähud, mis on neuroloogilised. Soovitatav on kliiniline monitooring ja fenütoiini kontsentratsiooni määramine vereplasmas. Fenütoiini annust tuleb vähendada niipea, kui ilmnevad üleannustamise nähud.

CYP 2D6 substraadid

- *flekaniid*: võimalik on flekaniidi kontsentratsiooni tõus vereplasmas tsütokroom CYP 2D6 inhibeerimise kaudu. Flekaniidi annust tuleb kohandada.

CYP P450 3A4 substraadid

Nende ravimite manustamisel koos CYP 3A4 inhibiitori amiodarooniga võib suurenda nende plasmakontsentratsioon, mis võib viia toksilisuse võimaliku suurenemiseni:

- *tsüklosporiin*: tsüklosporiini plasmakontsentratsioon võib kooskasutamise korral kahekordistuda. Vajalikuks võib osutuda tsüklosporiini annuse vähendamine, et hoida plasmakontsentratsioon terapeutilise vahemiku piires.
- *fentanüül*: kombinatsioonis amiodarooniga võib fentanüüli toime tugevneda, mis võib suurendada fentanüüli toksilisust.
- *statiinid*: lihastoksilisuse (nt rabdomüolüüsi) risk suureneb amiodarooni samaaegsel manustamisel koos CYP 3A4 kaudu metaboliseeruvate statiinidega, nagu simvastatiin, atorvastatiin ja lovastatiin. Koos amiodarooniga on soovitatav kasutada statiini, mis ei metaboliseeru CYP 3A4 kaudu.
- *muud ravimid, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 3A4 kaudu*: sellised ravimid on näiteks lidokaiin, siroliimus, takroliimus, sildenafil, fentanüül, midasolaam, triasolaam, dihidroergotamiin ja ergotamiin.

Teiste preparaatide toime amiodaroonile

CYP 3A4 inhibiitorid ja CYP 2C8 inhibiitorid võivad pärssida amiodarooni metabolismi ja suurendada selle ekspositsiooni.

Ravi ajal amiodarooniga on soovitatav vältida CYP 3A4 inhibiitorite kasutamist.

Viirusvastased ained

Proteaasi inhibiitorid (atasanaviir, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir) inhibeerivad tsütokroomi CYP 3A4, seetõttu tuleb nende manustamisel koos amiodarooniga monitoorida viimase plasmakontsentratsioone.

Amiodarooni manustamine koos sofosbuviiri sisaldavate kombinatsioonidega võib viia tõsise sümptomaatilise bradükardia tekkeni.

Kui koosmanustamist ei saa vältida, on soovitatav kardiaalset monitooring (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Amiodaroon läbib platsentaarbarjääri. Ravim võib kahjustada loodet ning põhjustada hüpotüreoidismi ja struumat vastsündinuil, seetõttu on ravim rasedatele vastunäidustatud. Raseduse ajal võib ravimit manustada vaid erandjuhtudel.

Imetamine

Kuna amiodaroon eritub rinnapiima märkimisväärt kogustes, on rinnaga toitmine amiodaroonravi ajal vastunäidustatud. Kui imetav ema vajab amiodaroonravi, tuleb loobuda rinnaga toitmisest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amiokordin süstelahus mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on esitatud järgmiste esinemissageduste alusel:

- väga sage ($\geq 1/10$),
- sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$),
- aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$),
- harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$),
- väga harv ($< 1/10\ 000$),
- teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Immuunsüsteemi häired

- väga harv: anafülaktiline šokk;
- teadmata: angioödeem.

Vere ja lümfisüsteemi häired

- teadmata: neutropeenia, agranulotsütoos.

Psühhiaatrilised häired

- sage: libiido vähenemine;
- teadmata: deliirium (sealhulgas segasusseisund), hallutsinatsioonid.

Endokriinsüsteemi häired

- väga harv: antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH);
- teadmata: hüpertüreos (vt lõik 4.4).

Närvisüsteemi häired

- väga harv: healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon (*pseudotumor cerebri*), peavalu.
- teadmata: parkinsonism

Silma kahjustused

- teadmata: nägemisnärv neuropaatia/neuriit, mis võib süveneda pimedaks jäämiseni (vt lõik 4.4).

Südame häired

- sage: bradükardia, üldjuhul mõõdukas;
- väga harv: märkimisväärne bradükardia, siinuseisukus (ravi amiodarooniga peab lõpetama, eriti ülejuhtehäiretega patsientidel ja/või eakatel patsientidel), olemasolevate rütmihäirete süvenemine või uute rütmihäirete teke, millele mõnikord on järgnenud südameseiskus (vt lõigud 4.4 ja 4.5), *torsade de pointes*.

Vaskulaarsed häired

- sage: vererõhu langus, tavaliselt mõõdukas ja mööduv. Üleannustamise või liiga kiire süstimise järgselt on teatatud hüpotensiooni või kollapsi juhtudest.
- väga harv: kuumahood.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

- väga harv: interstitsiaalne pneumoniit või fibroos, mõnikord surmaga lõppev (vt lõik 4.4), rasked respiratoorsed komplikatsioonid (täiskasvanu äge respiratoorne distress-sündroom), mõnikord surmaga lõppenud (vt lõigud 4.4 ja 4.5), bronhospasm ja/või apnoe raskete respiratoorsete haigustega patsientidel ja eriti astmaga patsientidel.

Seedetrakti häired

- väga harv: iiveldus.
- teadmata: (äge) pankreatiit

Maksa ja sapiteede häired

- väga harv: seerumi transaminaaside aktiivsuse isoleeritud suurenemine (mis on ravi alguses tavaliselt mõõdukas (1,5...3 korda kõrgem normist); väärtused võivad normaliseeruda annuse vähendamise järgselt või isegi spontaanselt), ägedad maksatalitluse häired koos kõrge seerumi transaminaaside aktiivsuse ja/või ikterusega, sh maksapuudulikkus, mõnikord surmaga lõppenud (vt lõik 4.4).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

- sage: ekseem;
- väga harv: higistamine;
- teadmata: urtikaaria, rasked nahareaktsioonid, nt epidermise toksiline nekrolüüs, Stevensi-Johnson'i sündroom, villiline dermatiit, ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS).

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

- teadmata: seljavalu, luupusesarnane sündroom.

Ainevahetus- ja toitumishäired

- teadmata: söögiisu vähenemine.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

- sage: süstekoha reaktsioonid, näiteks valu, erüteem, turse, nekroos, ekstravasatsioon, infiltratsioon, põletik, induratsioon, tromboflebiit, flebiit, tselluliit, infektsioon, pigmentatsiooni muutused.

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

- teadmata: siiriku primaarne düsfunktsioon pärast südame transplantatsiooni (vt lõik 4 4).

Raskete kõrvaltoimete tekkimisel tuleb ravi lõpetada.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Intravenoosse amiodarooni üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Sümptomid

Suukaudse amiodarooni ägeda üleannustamise kohta on andmeid vähe. On mõningaid teateid siinusbradükardia, südameblokaadi, ventrikulaarse tahhükardia, *torsade de pointes* tüüpi polümorfse ventrikulaarse tahhükardia, vereringe puudulikkuse ja maksakahjustuse kohta.

Ravi

Üleannustamise korral peab ravi olema sümptomaatiline, lisaks üldtoetavatele meetmetele. Patsienti tuleb jälgida ja bradükardia tekkimisel võib manustada beeta-adrenostimulaatoreid või glükagooni.

Tekkida võivad ka ventrikulaarse tahhükardia spontaanselt taanduvad hood. Amiodarooni farmakokineetika tõttu on soovitatav patsiendi (eriti kardialse seisundi) piisav ja pikaajaline jälgimine.

Amiodaroon ja selle metaboliidid ei ole dialüüsitavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED.

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antiarütmikumid, klass III, ATC-kood: C01BD01

Amiodaroon kuulub Vaughan-Williamsi antiarütmikumide klassifikatsiooni järgi III klassi, kuigi omab ka I, II ja IV klassi ravimite omadusi.

Toimemehhanism

Amiodaroon blokeerib tugevalt kaaliumikanaleid, nõrgalt kiireid naatriumi kanaleid ja kaltsiumi kanaleid, samuti on ta mõõduka tugevusega alfa- ja beeta-adrenergiliste retseptorite blokaator.

Farmakodünaamilised toimed

Amiodarooni antiarütmilised toimed on: aktsioonipotentsiaali 3. faasi pikendamine, siinussõlme automatismi vähendamine, alfa- ja beeta-adrenergiliste retseptorite stimulatsiooni mittekonkureeriv inhibeerimine, sinuatriaalse, atriaalse ja nodaalse ülejuhte aeglustamine, refraktaarperioodi pikendamine ning müokardi erutuvuse vähendamine atriaalsel, nodaalsel ja ventrikulaarsel tasemel, ülejuhte aeglustamine ja refraktaarperioodi pikendamine lisajuhtetees.

Amiodarooni hemodünaamilised ja antiisheemilised toimed on: perifeerse resistentsuse mõõdukas vähendamine ja südame löögisageduse vähenemine (mis viib südamelihase hapnikutarbimise langusele), alfa- ja beeta-adrenergiliste retseptorite stimulatsiooni mittekonkureeriv inhibeerimine, verevoolu intensiivistumine koronaararterites tänu otsesele toimele müokardi arterite silelihastele, samas säilib südame löögimaht tänu aordirõhu ja perifeerse vaskulaarse resistentsuse langusele. Amiodaroonil on kerge negatiivne inotropne toime.

Intravenoosel manustamisel avalduvad eelkõige amiodarooni sümptolüütiline (alfa- ja beeta-adrenergiliste retseptorite stimulatsiooni mittekonkureeriv inhibeerimine sarnaselt II klassi antiarütmikumidele) ja kaltsiumikanaleid blokeeriv toime (sarnaselt IV klassi ravimitele).

Amiodarooni peamine hemodünaamiline efekt intravenoosse manustamise korral on hüpotensioon, mis on tingitud süsteemse vaskulaarse resistentsuse langusest ja negatiivsest inotropsest toimest.

Tavaliselt vererõhk langeb, kuid raskemat hüpotensiooni saab vältida ravimi aeglasema infundeerimisega. Otsene negatiivne inotropne toime on vähene ja mööduv (tavaliselt kestab 1 tund pärast boolusannuse manustamist ja kuni 24 tundi peale infusiooni). Tavaliselt südame minutimaht (SMM) ei lange, küll võib aga transitoorne SMM vähenemine esineda vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsientidel. Amiodarooni süstimise ajal võib tekkida tahhükardia, mis möödub umbes 5 minutit pärast süstimist. 10...15 minutit pärast boolussüstet võib tekkida bradükardia. Bradükardia võib püsida kogu infusiooni vältel. Kui infusiooni kestus on enam kui 3...5 päeva, kaob bradükardia tavaliselt spontaanselt.

Intravenoosse boolussüste manustamisel avaldub antiarütmiline toime esimese tunni jooksul, püsiinfusiooni korral saabub maksimaalne toime 2 päeva jooksul.

Lapsed

Kontrollitud uuringuid ei ole lastel läbi viidud.

Avaldatud uuringutes oli amiodarooni ohutust hinnatud 1118 erinevate rütmihäiretega lastel.

Järgnevaid annuseid kasutati laste kliinilistes uuringutes.

Suukaudne

- Algannus: 10 kuni 20 mg/kg ööpäevas 7...10 päeva jooksul (või 500 mg/m² ööpäevas, kui väljendatakse kehapinna ruutmeetri kohta)
- Säilitusannus: kasutada tuleb minimaalset efektiivset annust; vastavalt patsiendi individuaalsele ravivastusele võib selleks olla 5...10 mg/kg ööpäevas (või 250 mg/m² ööpäevas, kui väljendatakse kehapinna ruutmeetri kohta)

Veenisisene

- Algannus: 5 mg/kg kehakaalu kohta 20 minuti kuni 2 tunni jooksul
- Säilitusannus: 10...15 mg/kg ööpäevas alates mõnest tunnist kuni paari päevani

Suukaudse ravi vajadusel võib raviga alustada samaaegselt, tavalise algannusega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Amiodarooni farmakokineetika on ebatavaline ja keerukas ning seda ei ole täielikult välja selgitatud.

Imendumine

Intravenoosel süstimisel saavutab amiodaroon maksimaalse kontsentratsiooni seerumis kiiresti.

Jaotumine

Jaotusruumala on 40 kuni 130 l/kg. Maksimaalne kontsentratsioon südamelihases saabub juba mõne minutiga pärast intravenooset süstet. Amiodarooni sisaldus südamelihases on kõrgem kui plasmas.

Biotransformatsioon

Metabolism ja ekskretsioon on samasugused kui suukaudsel manustamisel. Poolväärtusaeg on üksikannuse manustamise korral keskmiselt 3,2 kuni 20,7 tundi, korduvate annuste või intravenoosse infusiooni korral aga ligikaudu 50 päeva.

Amiodaroon metaboliseerub peamiselt maksas, osaliselt ka sooles (soole limaskestas). Maksas toimub metabolism tsütokroom P 450 (isoensüüm CYP3A4) süsteemis. Põhilisteks metabolismi teedeks on dejodeerimine, hüdroksüleerimine, O- ja N-dealküülimine (deetüülimine). N-deetüülimise käigus tekib amiodarooni peamine ja farmakoloogiliselt toimiv metaboliit desetüülamiiodaroon (mõnede autorite arvates moodustub see soole limaskestas). Kindlaks on tehtud ka teisi (dejodeeritud) metaboliite, kuid nende võimalikku kumuleerumist, farmakodünaamikat ja toksilisust ei ole veel piisavalt uuritud.

Eritumine

Amiodarooni eritub sapiga (väljaheitega) ja uriiniga. Kuna amiodaroon metaboliseerub peaaegu täielikult, leidub eellasravimit väljaheites ja uriinis tühises koguses. Eliminatsiooni poolväärtusaeg üksikannuse manustamise korral on keskmiselt 3,2...20,7 tundi. Pikemaajalise manustamise korral on amiodarooni poolväärtusaeg väga pikk, 20...100 päeva.

Esimestel ravipäevadel kumuleerub amiodaroon organismis. Eliminatsioon algab alles mõne päeva möödudes. Püsiseisundi plasmakontsentratsioon saavutatakse järk-järgult mõne nädala või kuu pärast. Ravi lõpetamisel jätkub amiodarooni eliminatsioon veel mõne kuu jooksul. Võttes arvesse ravimi ülaltoodud omadusi, peaks ravi alustama suurte (küllastus-) annustega, et terapeutiline kontsentratsioon kudedes kiiremini saavutada.

Amiodaroon läbib platsentaarbarjääri ja eritub imetavate emade rinnapiima.

Ravim ei ole organismist elimineeritav hemodialüüsi ega peritoneaaldialüüsi teel.

Ventrikulaarse tahhükardia või fibrillatsiooniga, neerupuudulikkusega, maksapuudulikkusega või südame vasaku vatsakese puudulikkusega patsiendid

Ravimi farmakokineetika ei erine tervetel vabatahtlikel ning ventrikulaarse tahhükardia või fibrillatsiooniga, neerupuudulikkusega, maksapuudulikkusega või südame vasaku vatsakese puudulikkusega patsientidel, seetõttu ei ole annuste kohandamine vajalik (erandiks on väga raske maksapuudulikkuse ja vasaku vatsakese puudulikkusega patsiendid).

Eakad

Mingil määral on amiodarooni farmakokineetika muutunud vanemaealistel, kuid need muutused on kliiniliselt ebaolulised.

Diabeetikud

Hiljuti diabeetikutel läbiviidud kliiniline uuring näitas, et sellel kontingendil kujuneb amiodarooni antiarütmiline ja pulsisagedust langetav efekt aeglasemalt, kuigi farmakokineetilised näitajad (kontsentratsioonid seerumis) ei ole muutunud. Põhjus ei ole lõplikult selge, kuid arvatakse, et see võib olla diabeetilise neuropaatia tulemus.

Lapsed

Kontrollitud uuringuid ei ole lastel läbi viidud. Olemasolevates andmetes ei olnud lastel võrreldes täiskasvanutega erinevusi märgata.

Desetüülamiiodarooni (DEA) farmakokineetika on sarnane amiodarooniga. Intravenoosse manustamise (boolussüste või infusiooni) järgselt ei teki DEA-i olulises hulgas (kontsentratsioon seerumis ei ületa 0,05 mg/kg). DEA kontsentratsioon tõuseb aeglaselt pikemaajalise ravi käigus, saavutades mõne nädala

või kuu jooksul umbes 80% amiodarooni kontsentratsioonist. DEA jaotub organismis sarnaselt amiodarooniga ja tema jaotusruumala on 68...168 l/kg. DEA metabolism ei ole päris selge, tõenäoliselt toimub see sekundaarse dealküülimise teel primaarseteks amiinideks. Eliminatsioon toimub sarnaselt amiodaroonile, kuid tema eliminatsiooni poolväärtusaeg on isegi pikem kui amiodaroonil.

DEA farmakodünaamilist toimet inimesele ei ole piisavalt uuritud. Loomkatsetes on leitud DEA-l amiodarooniga sarnased elektrofüsioloogilised ja antiarütmilised toimed.

5.3 Prekliinilise ohutuse andmed

Ägeda toksilisuse uuringud laboriloomadel näitasid, et amiodaroon on vähetoksiline (DL_{50} on rohkem kui 3 g/kg). Pikemaajalisel manustamisel on leitud maksa- ja kopsukahjustust.

Reproduktiivsusuuringute andmetel toimib amiodaroon fertiilsusele ja on embrüotoksiline, kuid teratogeenset toimet ei täheldatud. Mutageense toime kohta andmed puuduvad. 2-aastases kartsinogeensuse uuringus rottidel põhjustas amiodaroon kilpnäärme follikulaarsete kasvajate (adenoomide ja/või kartsinoomide) esinemissageduse suurenemist mõlemast soost loomadel annustes, mis olid samaväärsed kliinilise ekspositsiooniga. Kuna mutageensuse leiud olid negatiivsed, on sellist tüüpi kasvajate puhul pakutud pigem epigeneetilist kui genotoksilist tekkemehhanismi. Hiirtel kartsinome ei täheldatud, kuid ilmnes annusest sõltuv kilpnäärme follikulaarne hüperplaasia. Need rottidel ja hiirtel täheldatud toimed kilpnäärmele on kõige suurema tõenäosusega tingitud amiodarooni toimest kilpnäärmehormoonide sünteesile ja/või vabanemisele. Nende leidude tähtsus inimesele on vähene.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Bensüülalkohol (E1519)

Polüsorbaat 80

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Amiodarooni ei tohi segada samas süstlas või infusioonipudelis teiste ravimitega.

Amiokordin on kokkusobimatu füsioloogilise lahusega ja seda tohib manustada üksnes 5% glükoosilahuses. Amiokordin, mis on lahjendatud 5% glükoosilahusega kontsentratsioonini alla 0,6 mg/ml, on ebastabiilne. Lahused, mis sisaldavad alla 2 ampulli Amiokordin'i 500 ml 5% glükoosilahuses, on ebastabiilseid ja neid ei tohi kasutada.

Plastifikaatoreid nagu DEHP (di-2-etüülheksüülftaal) sisaldavate manustamissüsteemide või -vahendite kasutamine amiodarooni juuresolekul võib viia DEHP eraldumiseni. Et viia miinimumini patsiendi kokkupuude DEHP-ga, tuleks amiodarooni valmislahuse manustamiseks eelistatavalt kasutada DEHP-d mittesisaldavaid süsteeme.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

Pärast esmast avamist/manustamiskõlblikuks muutmist tuleb ravim kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3 ml süstelahust (150 mg amiodaroonvesinikkloriidi) ampullis: 5 ampulli pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lahjendamisjuhised:

Amiokordin 50 mg/ml süstelahust võib segada ainult 5% glükoosilahusega.

Ravimi veeni süstimine peab kestma vähemalt 3 minutit.

Intravenoosse infusiooni küllastusannus tuleb manustada 250 ml 5% glükoosilahusega lahjendatult 20 minuti kuni 2 tunni jooksul.

Intravenoosse infusiooni säilitusannus tuleb 250 ml 5% glükoosilahusega lahjendatult manustada infusioonipumbaga tsentraalveeni kateetrisse.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Sloveenia.

8. MÜÜGILOA NUMBER

418003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8.08.2003

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.10.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Märts 2022