

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Amiodarone Accord 30 mg/ml injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää 30 mg amiodaronihydrokloridia.

Yksi 10 ml:n ruisku sisältää 300 mg amiodaronihydrokloridia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi ruisku sisältää

– 20 mg/ml bentsyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön tai vaaleankeltainen liuos, jossa ei ole hiukkasia.

pH 3,0–5,0

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Amiodarone Accord on tarkoitettu aikuispotilaille seuraavien tilojen hoitoon:

- vakavat, oireiset takykardiset kammioperäiset rytmihäiriöt
- oireiset takykardiset supraventrikulaariset rytmihäiriöt, jotka edellyttävät hoitoa, kuten
  - junktionaalinen takykardia
  - supraventrikulaarinen takykardia Wolff-Parkinson-Whiten oireyhtymässä
  - kohtauksittainen eteisvärinä.

Tämä käyttöaihe koskee potilaita, joille muut rytmihäiriölääkkeet eivät tehoa tai joille muita rytmihäiriölääkkeitä ei ole käytettävissä.

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

Injektioliuosta voi normaalisti käyttää vain sairaalassa, kun tarvitaan nopeaa vastetta tai kun anto suun kautta ei ole mahdollista. Injektioliuosta saa käyttää vain aloitushoitona.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Laskimoinjektio tai laskimoinfuusio on mahdollinen **kohtauksessa** tai **aloitushoitona**.

Laskimoinjektiota ei yleensä suositella. Jos mahdollista, laskimoinfuusiota on mieluummin käytettävä (ks. myös kohta 4.4).

### **Laskimoinfuusio**

Aloitus- tai kohtausannos: Tavanomainen suositeltu annos on 5 mg kehon painokiloa kohti 20 minuuttia – 2 tuntia kestävästä infuusiona laskimoon. Valmiste annetaan laimennettuna 250 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Hoitovaikutukset voidaan havaita muutaman minuutin kuluessa, ja ne sitten asteittain vähenevät. Siksi hoitoa on jatkettava ylläpitoinfuusiolla.

Ylläpitoannos: Annetaan infuusiona enintään 1200 mg (noin 10–20 mg kehon painokiloa kohti) 250-500 ml:ssa 5-prosenttista glukoosiliuosta 24:ää tuntia kohti, ja infuusionopeutta säädetään kliinisen vasteen perusteella (ks. kohta 4.4).

### *Siiirtyminen laskimonsisäisestä hoidosta suun kautta toteutettavaan hoitoon*

Heti kun tyydyttävä hoitovaste on saavutettu, aloitetaan samanaikainen suun kautta annettava hoito käyttämällä tavanomaista kyllästysannosta. Tämän jälkeen Amiodarone Accord -hoito lopetetaan asteittain.

### **Laskimoinjektio (ks. kohta 4.4)**

Äärimmäisissä kliinisissä hätätapauksissa lääkettä voi lääkärin harkinnan mukaan antaa hitaana laskimoinjektiona. Tällöin valmistetta annetaan 150–300 mg (5 mg kehon painokiloa kohti) 10-20 ml:ssa 5-prosenttista glukoosiliuosta vähintään 3 minuutin aikana. Injektiota ei saa toistaa vähintään 15 minuuttia, vaikkei enimmäisannosta olisikaan annettu ensimmäisessä injektiossa. Tällä tavoin amiodaronilla hoidettuja potilaita on seurattava huolella esim. tehohoitoyksikössä (ks. kohta 4.4).

Kardiopulmonaalinen elvytys defibrillaatioon reagoimattoman kammiovärinän hoidossa: Aloitusannos laskimoon on 300 mg (tai 5 mg/kg) laimennettuna 20 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta, joka annetaan nopeana injektiona. Lisäannoksena voidaan antaa 150 mg (tai 2,5 mg/kg) laskimoon harkinnan mukaan, jos kammiovärinä jatkuu.

### *Pediatriset potilaat:*

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.

Koska laskimoon annettava amiodaroni sisältää bentsyylialkoholia, sitä ei saa antaa keskosille, vastasyntyneille, imeväisille eikä alle 3-vuotiaille lapsille (ks. kohta 4.3).

### *Iäkkäät:*

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

### *Maksan ja munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Antotapa*

Laskimoinfuusiota varten amiodaroni **pitää laimentaa** yllä olevien ohjeiden mukaisesti.

**Hitaita laskimoinjektioita** varten (vain kliinisissä hätätilanteissa) amiodaroni **pitää laimentaa** edelleen 10-20 ml:lla 5-prosenttista glukoosia annoksesta ja käyttöaiheesta riippuen. Esimerkiksi kardiopulmonaalista elvytystä varten laimennetaan yhden ruiskun sisältö (300 mg / 10 ml) edelleen 20 ml:lla 5-prosenttista glukoosia.

Laimennettava ennen käyttöä.

Vain kertakäyttöön.

Vain 5-prosenttista glukoosiliuosta saa käyttää infuusioon (ks. kohta 6.2).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

Laskimotulehduksen välttämiseksi kestoinfuusiota varten on asetettava keskuslaskimokatetri.

Amiodaroni-injektioiliuos annetaan normaalisti vain aloitushoitona eikä yli viikkoa pidempään.

#### 4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jodille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille (yksi ruisku sisältää noin 112 mg jodia).
- Sinusbradykardia ja sinoatriaalin katkos.
- Potilaille, joilla on vaikeita johtumishäiriöitä (vaikea eteiskammiokatkos, bifaskikulaarinen tai trifaskikulaarinen katkos) tai sinussolmukkeen sairaus, amiodaronia tulee käyttää vain erikoisyksiköissä tahdistimen kanssa.
- Potilaat, joilla on Brugada-oireyhtymä.
- Aiemmat kilpirauhasen toimintahäiriöt. Kilpirauhasen toimintatestit on tehtävä tarvittaessa ennen hoitoa kaikille potilaille.
- Vaikea hengitysvajaus, verenkierron kollapsi tai vaikea arteriaalinen hypotensio; hypotensio, sydämen vajaatoiminta ja kardiomyopatia ovat myös vasta-aiheita, jos amiodaroni annetaan bolusinjektiona.
- Amiodaronin käyttö yhdessä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka saattavat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa (ks. kohta 4.5).
- Olemassa oleva QT-ajan piteneminen.
- Hypokalemia.
- Aiempi angioedeema (perinnöllinen tai idiopaattinen, esim. aiemman amiodaronihoidon johdosta).
- Samanaikainen hoito MAO:n estäjien kanssa.
- Koska laskimoon annettava amiodaroni sisältää bentsyylialkoholia, sen anto on vasta-aiheista keskosille, vastasyntyneille, imeväisille ja alle 3 vuoden ikäisille lapsille.
- Raskaus: vain poikkeuksellisissa tilanteissa, ellei sen käyttö ole selvästi tarpeen (ks. kohta 4.6).
- Imetys (ks. kohta 4.6).

Yllä mainitut vasta-aiheet eivät päde amiodaronin käyttöön kardiopulmonaalisessa elvytyksessä defibrillaatioon reagoimattoman kammiovärinän hoidossa.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ks. myös kohta 4.3.

Laskimoinjektioita ei yleensä suositella hemodynaamisten riskien (vaikea hypotensio, verenkierron kollapsi) takia, siksi laskimoinfuusiota on suositettava aina kun se on mahdollista.

Laskimoinjektioita saa käyttää vain hätätilanteissa, kun muut hoitovaihtoehdot eivät ole onnistuneet. Sitä saa käyttää ainoastaan tehohoitoyksiköissä jatkuvassa seurannassa (EKG ja verenpaine).

Annos on noin 5 mg kehon painokiloa kohti. Poikkeus: kardiopulmonaalisessa elvytyksessä defibrillaatioon reagoimattoman kammiovärinän hoidossa amiodaroni on injisoitava vähintään 3 minuutin aikana ja ensimmäisen injektion jälkeen on pidettävä vähintään 15 minuutin tauko ennen

toista injektiota, vaikkei enimmäisannosta olisikaan annettu ensimmäisessä injektiossa (korjautumattoman kollapsin riski).

Samaan ruiskuun ei saa sekoittaa muita valmisteita. Älä anna muita valmisteita samassa letkussa. Jos hoitoa on pitkittävää, hoito on annettava laskimoinfusiona (ks. kohta 4.2).

### **Sydän:**

- Sinusbradykardiaa voi esiintyä. Se voi olla vaikeampaa iäkkäillä potilailla tai potilailla, joilla sinussolmukkeen toiminta on heikentynyt.
- Hoito on keskeytettävä, jos ilmenee vaikea bradykardia tai sydämen johtumiskatkos.
- Amiodaronin proarytmisten vaikutusten takia uusia rytmihäiriöitä ja hoidettujen rytmihäiriöiden pahenemista jopa kuolemaan johtavana on raportoitu. Tällaisissa tapauksissa amiodaronihoidon lopettamisen tarve on arvioitava. 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 pidentymistä lukuun ottamatta, amiodaronin vaikutus kääntyvien kärkien takykardiaan on pieni.
- Pitkäkestoisessa hoidossa (esim. kun on siirrytty suun kautta toteutettavaan hoitoon) sydäntutkimuksia on tehtävä säännöllisin väliajoin hoidon aikana (esim. standardi EKG kuukauden välein tai pitkäkestoinen EKG kolmen kuukauden välein ja tarvittaessa raskaus-EKG). Jos yksittäiset parametrit huononevat, esim. jos QRS-aika tai QT-aika pitenevät yli 25 % tai PQ-aika yli 50 % tai QT-aika pitenee yli 500 ms:iin tai jos sydämen rytmihäiriöiden määrä lisääntyy tai vaikeusaste pahenee, hoito on arvioitava uudelleen.

### Siirteen varhainen toimintahäiriö (PGD) sydämensiirron jälkeen:

Retrospektiivisissä tutkimuksissa amiodaronin käyttöön ennen sydämensiirtoa on liittynyt suurentunut riski siirteen varhaiseen toimintahäiriöön (primary graft dysfunction, PGD).

Siirteen varhainen toimintahäiriö on sydämensiirtoon liittyvä hengenvaarallinen komplikaatio, joka ilmenee vasemman, oikean tai kummankin kammion toimintahäiriönä ensimmäisten 24 tunnin kuluessa siirtoleikkauksen jälkeen, eikä sille ole tunnistettu toissijaista aiheuttajaa (ks. kohta 4.8).

Vaikea-asteinen siirteen varhainen toimintahäiriö saattaa olla korjautumaton.

Sydämensiirtoa odottaville potilaille on harkittava vaihtoehdoisen rytmihäiriölääkkeen käyttöä mahdollisimman varhain ennen elimensiirtoa.

### **Vaikea bradykardia ja sydämen johtumishäiriö (ks. kohta 4.5):**

Hengenvaarallisia bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviriä sisältäviä hoitoja käytetään yhdessä amiodaronin kanssa.

Bradykardia on yleensä ilmennyt tuntien tai päivien kuluessa, mutta on havaittu tapauksia, joissa oireiden alkamiseen on kulunut pidempi aika, useimmiten enintään kaksi viikkoa C-hepatiitihoidon aloittamisesta.

Amiodaronia saa käyttää sofosbuvirihoitoa saaville potilaille vain silloin, kun potilaat eivät siedä muita rytmihäiriölääkkeitä tai kun ne ovat vasta-aiheisia.

Jos amiodaronin samanaikaista käyttöä pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa, että potilaan sydämen toimintaa seurataan sairaalaosastolla samanaikaisen annon ensimmäisten 48 tunnin ajan. Tämän jälkeen potilaan sykettä seurataan päivittäin joko avohoidossa tai omaseurantana vähintään kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan.

Amiodaronin pitkän puoliintumisajan vuoksi edellä kuvattu sydämen toiminnan seuranta on tarpeen myös potilaille, jotka ovat lopettaneet amiodaronihoidon muutaman viimeksi kuluneen kuukauden aikana ja joille on tarkoitus aloittaa sofosbuviriä sisältävä hoito.

Kaikkia potilaita, jotka saavat samanaikaisesti amiodaronia ja sofosbuviriä sisältävää hoitoa, on varoitettava bradykardian ja sydämen johtumishäiriöiden oireista, ja heitä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita ilmenee.

#### **Kilpirauhasen liika- ja vajaatoiminta:**

Kilpirauhasen liikatoimintaa voi ilmetä amiodaronihoidon aikana tai jopa kuukausien kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen. Seuraavien, yleensä lievinä ilmenevien oireiden on herätettävä lääkärin huomio: painonlasku, takykardia, vapina, hermostuneisuus, lisääntynyt hikoilu ja huono lämmönsieto, rytmihäiriöiden tai rasisusrintakivun uusiutuminen, sydämen vajaatoiminta.

TSH-pitoisuuden huomattava pieneneminen ja  $T_3$ - ja  $T_4$ -pitoisuuksien suureneminen vahvistavat kilpirauhasen liikatoiminnan diagnoosin.

Jos diagnosoidaan kilpirauhasen liikatoiminta, Amiodarone Accord -hoito on lopetettava. Paraneminen ja kilpirauhasen toimintatestien normalisoituminen tapahtuu tavallisesti muutaman kuukauden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.

Vaikeissa tapauksissa (joskus kuolemaan johtavissa) on aloitettava yksilöllinen akuuttihoito tyreostaateilla, beetasalpaajilla ja/tai kortikosteroideilla.

#### **Kilpirauhanen:**

Amiodarone Accord -hoidon aikaisen kilpirauhasen toimintahäiriön (kilpirauhasen liika- ja vajaatoiminnan) kehittymisen riskin takia kilpirauhasen toimintatestit on tehtävä ennen hoidon aloittamista.

Hoidon aikana ja noin vuoden ajan hoidon lopettamisen jälkeen nämä tutkimukset on toistettava säännöllisin väliajoin ja potilaat on tutkittava kilpirauhasen liika- ja vajaatoiminnan kliinisten merkkien varalta.

Amiodaroni sisältää jodia, joten se voi siis aiheuttaa radiojodin kertymistä. Kilpirauhasen toimintakokeiden (vapaa  $T_3$ , vapaa  $T_4$ , TSH) tulokset ovat silti tulkittavissa. Amiodaroni estää tyroksiinin ( $T_4$ ) muuttumisen trijodityroniiniksi ( $T_3$ ) ja voi johtaa  $T_4$ -pitoisuuksien suurenemiseen ja  $T_3$ -pitoisuuksien pienenemiseen kliinisesti normaaleilla (eutyreoottisilla) potilailla. Pelkästään tällaisissa löydöksissä hoitoa ei ole syytä lopettaa.

Seuraavat oireet saattavat viitata kilpirauhasen vajaatoimintaan: painonnousu, heikentynyt kylmyyden sietokyky, uupumus, voimakas bradykardia, jonka vaikutukset ovat suuremmat kuin mitä Amiodarone Accord -hoidossa on odotettavissa.

TSH-pitoisuuden huomattava suureneminen ja  $T_4$ -pitoisuuden pieneneminen vahvistavat kilpirauhasen vajaatoiminnan diagnoosin. Kilpirauhasen toiminta normalisoituu yleensä 1–3 kuukaudessa hoidon päätyttyä.

Jos diagnosoidaan kilpirauhasen vajaatoiminta, amiodaroniannosta on pienennettävä mahdollisuuksien mukaan ja/tai aloitetaan levotyroksiinikorvaushoito. Joissakin tapauksissa Amiodarone Accord -hoito voidaan joutua lopettamaan.

#### **Hengityselimet:**

- Hengenahdistuksen tai kuivan yskän puhkeaminen voi liittyä keuhkotoksisuuteen, kuten interstitiaalipneumoniaan tai allergiseen alveoliittiin.
- Siksi keuhkojen röntgentutkimus ja toimintakoe on tehtävä ennen hoidon aloittamista mahdollisuuksien mukaan. Pitkäkestoisen hoidon aikana (esim. kun on siirrytty suun kautta otettavaan amiodaroniin), nämä tutkimukset on toistettava 3–6 kuukauden välein. Jos potilaalla on

vaikkea keuhkosairaus, keuhkojen toiminta on tutkittava useammin, koska tällaisen potilaan ennuste on huonompi amiodaronin aiheuttamassa keuhkotoksisuudessa.

- Laskimonsisäisen amiodaronin on hyvin harvoin ilmoitettu aiheuttaneen interstitiaalipneumoniaa.
- Keuhkojen röntgentutkimus on tehtävä potilaille, joilla ilmenee hengenahdistusta rasituksen yhteydessä, riippumatta siitä, esiintyykö oire yksin vai liittyykö siihen yleistilan huononeminen (väsymys, painonlasku, kuume).
- Interstitiaalipneumonian yhteydessä 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 (ks. kohta 4.8).
- Allergisen alveoliitin yhteydessä amiodaronihoito on lopetettava ja on aloitettava kortikosteroidihoito.
- Hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmennyt vaikeita, joskus kuolemaan johtavia, hengitystiekomplikaatioita (akuutti aikuisen hengitysvajausoireyhtymä) yleensä heti kirurgisen toimenpiteen jälkeen. Tämä voi johtua interaktiosta korkean happipitoisuuden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

#### **Maksa (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 kuolemaan johtavaa pettämistä) sekä kroonisia maksan toiminnan häiriöitä saattaa ilmaantua oraalisen ja laskimonsisäisen annostuksen yhteydessä (laskimonsisäisessä annostuksessa jo ensimmäisten 24 tunnin kuluessa). 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 (kolestaattinen ikterus, hepatomegalia, transaminaasiarvojen nousu 5-kertaiseksi normaaliarvoihin verrattuna) ja ne yleensä korjautuvat hoidon lopettamisen jälkeen, joskin myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.

#### **Silmät (ks. kohta 4.8):**

Amiodaronihoidon aikana säännölliset silmätutkimukset, silmänpohja- ja rakovalotutkimus mukaan lukien, ovat aiheellisia.

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

#### **Vakavat rakkulaiset reaktiot:**

Henkeä uhkaavat tai jopa kuolemaan johtavat ihoreaktiot, kuten Stevens–Johnsonin syndrooma (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (ks. kohta 4.8). Jos Stevens–Johnsonin syndroomaan ja toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin viittaavia merkkejä tai oireita (esim. paheneva ihottuma, johon liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita) ilmenee, amiodaronihoito on keskeytettävä välittömästi.

#### **Hermosto ja lihakset (ks. kohta 4.8):**

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

#### **Iho:**

Auringonvaloa on vältettävä amiodaronihoidon aikana; tämä koskee myös UV-valohoitoa ja solariumeja. Jos tämä ei ole mahdollista, paljaat ihoalueet, etenkin kasvot, on suojattava aurinkosuojavoiteella, jossa on suuri suojakerroin. Aurinkosuojaa tarvitaan edelleen jonkin aikaa Amiodarone Accord -hoidon lopettamisen jälkeenkin.

### **Farmakologiset yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5):**

- Amiodaronin käyttöä yhdessä seuraavien lääkevalmisteiden kanssa ei suositella: beetasalpaajat, sydämen sykettä hidastavat kalsiuminestäjät (verapamiili, diltiatseemi) ja hypokalemiaa aiheuttavat stimulanttilaksatiivit.
- Laskimoon annettavaa amiodaronia saa käyttää ainoastaan tehohoitoyksiköissä jatkuvassa seurannassa (EKG ja verenpaine).

Injektiokohdan reaktioiden välttämiseksi laskimonsisäinen amiodaroni on annettava mahdollisuuksien mukaan keskuslaskimoyhteyden kautta (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on hypotensio, vaikea hengitysvajaus, vaikea tai dekompensoitunut sydämen vajaatoiminta.

Äskettäin on raportoitu maksatoksisuustapauksia laskimoon annetun amiodaronin käytön yhteydessä; ne voivat johtua emulgaattori polysorbaatti 80:stä (apuaine) itse lääkkeen sijaan.

- Pediatriset potilaat: amiodaronin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Amiodaronin käyttöä näille potilaille ei sen vuoksi suositella.

Amiodaroni-injektio sisältää bentsyylialkoholia (20 mg/ml) (ks. kohta 2). Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa toksisia reaktioita ja anafylaktisia reaktioita alle 3-vuotiaille lapsille.

Vastasyntyneillä on raportoitu kuolemaan johtaneita ”gasping syndrome” -tapauksia tätä säilöntäainetta sisältävien liuosten laskimonsisäisen annon jälkeen. Oireisiin kuuluvat äkillinen hengityksen haukkominen, hypotensio, bradykardia ja kardiovaskulaarinen kollapsi.

Ei tiedetä, mikä on bentsyylialkoholin pienin mahdollisesti toksinen annos.

- Anestesia: anestesia lääkäri on tiedettävä potilaan amiodaronilääkityksestä ennen kirurgista toimenpidettä (ks. kohta 4.5).
- Seuranta: hoidon aikana on tarpeen seurata seerumin kaliumpitoisuuksia ja transaminaasiarvoja (ks. kohta 4.4).
- Elektrolyytihäiriöt: hypokalemia voi muuttaa amiodaronin vaikutuksia ja pidentää QT-aikaa ja suurentaa kääntyvien kärkien takykardian riskiä. Seerumin kaliumvaje on korjattava ennen amiodaronihoidon aloittamista.

### ***Apuaineita koskeva varoitus***

Tämä lääke sisältää 200 mg bentsyylialkoholia yhdessä 10 ml:n ruiskussa, joka vastaa 20 mg/ml.

Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa toksisia reaktioita.

Potilailla, joilla on maksa- tai munuaissairaus tai jotka ovat raskaana tai jotka imettävät, suuria bentsyylialkoholimääriä sisältävää lääkettä tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä, koska käyttöön liittyy kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

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

Läkkeet, jotka aiheuttavat kääntyvien kärkien takykardiaa:

Yhdistelmähoito läkkeiden kanssa, jotka voivat aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardiaa, on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3), kuten

- ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet, esim. kinidiini, prokainamidi ja disopyramidi
- ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, esim. sotaloli ja bretyyli
- muut kuin rytmihäiriölääkkeet, kuten vinkamiini

- laskimonsisäinen erytromysiini, sulfatrimetopriimi tai pentamidiini-injektio
- jotkin psykoosilääkkeet, esim. klooripromatsiini, levomepromatsiini, tioridatsiini, flufenatsiini, sulpiridi, tiapridi, pimotsidi, haloperidoli, amisulpridi ja sertindoli, koska näillä lääkkeillä on rytmihäiriötä aiheuttava vaikutus ja/tai ne estävät CYP3A4-entsyymin toimintaa ja voivat suurentaa amiodaronipitoisuuksia plasmassa
- litium ja trisykliset masennuslääkkeet, esim. doksepiini, maprotiiliini ja amitriptyliini
- tietyt antihistamiinit, esim. terfenadiini, astemitsoli ja mitsolastiini
- malarialääkkeet, esim. kiniini, meflokiini, klorokiini ja halofantriini
- moksifloksasiini
- MAO:n estäjät.

#### QT-aikaa pidentävät lääkkeet

Amiodaronin ja QT-ajan pidentymistä aiheuttavan lääkkeen samanaikaisen annon on perustuttava huolelliseen potilaskohtaiseen mahdollisten riskien ja hyötyjen arviointiin, koska kääntyvien kärkien takykardian riski voi suurentaa. Potilaan QT-aikaa on seurattava pidentymisen varalta.

#### Fluorokinolonit

Potilailla, jotka ovat käyttäneet amiodaronia yhdessä fluorokinolonien kanssa, on joissakin harvinaisissa tapauksissa raportoitu esiintyneen QTc-ajan pidentymistä, johon on voinut liittyä kääntyvien kärkien takykardiaa. Amiodaronin samanaikaista käyttöä fluorokinolonien kanssa on vältettävä (samanaikainen käyttö moksifloksasiinin kanssa on vasta-aiheista, ks. yllä).

Sykettä alentavat lääkkeet, jotka aiheuttavat sydämen automatiikan häiriötä ja johtumishäiriötä  
Samanaikaista käyttöä seuraavien lääkkeiden kanssa ei suositella:

Beetasalpaajat ja tietyt kalsiumkanavan estäjät (diltiatseemi, verapamiili); ne saattavat voimistaa negatiivisia kronotrooppisia vaikutuksia ja aiheuttaa johtumishäiriötä.

Hypokalemia aiheuttavat lääkkeet

Stimulanttilaksatiivit voivat aiheuttaa hypokalemiaa ja suurentaa kääntyvien kärkien takykardian riskiä. Muuntyyppisiä ulostuslääkkeitä voi käyttää.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä yhdistelmähoitona seuraavia lääkkeitä, jotka myös voivat aiheuttaa hypokalemiaa ja/tai hypomagnesemiaa: diureetit yksinään tai yhdistelmähoitossa (esim. hydroklooritiatsidi, furosemiidi), systeemiset kortikosteroidit (glukokortikoidit, mineraalikortikoidit), tetrakosaktidi ja laskimoon annettava amfoterisiini B.

Hypokalemia on korjattava ja on seurattava QT-aikaa. Jos kääntyvien kärkien takykardiaa ilmenee, rytmihäiriölääkkeitä ei saa antaa; tahdistus voidaan aloittaa ja antaa laskimonsisäistä magnesiumia.

#### Yleisanestesia (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

Varovaisuuteen on syytä potilailla, jotka nukutetaan tai jotka saavat happihoitoa suurilla pitoisuuksilla.

Potentiaalisesti vaikeita komplikaatioita, kuten atropiiniin reagoimatonta bradykardiaa, hypotensiota, johtumishäiriötä ja sydämen minuuttitilavuuden pienenemistä on raportoitu esiintyneen yleisanestesiapotilailla, jotka ovat saaneet amiodaronia.

Joitakin akuutin aikuisen hengitysvajausoireyhtymän tapauksia, useimmiten heti kirurgisen toimenpiteen jälkeen, on havaittu. Tämä saattaa johtua yhteisvaikutuksesta suuren happipitoisuuden kanssa. Anestesiaalääkärille on kerrottava, että potilas käyttää amiodaronia.

#### Amiodaronin vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

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



useita kuukausia amiodaronin käytön lopettamisen jälkeen.

#### P-glykoproteiinin substraatit

Amiodaroni on P-glykoproteiinin inhibiittori. Amiodaronin samanaikaisen annon P-glykoproteiinin substraattien kanssa oletetaan lisäävän niille altistumista.

#### Digoksiini

Amiodaronin antaminen digoksiinia saavalle potilaalle nostaa plasman digoksiinipitoisuutta ja aiheuttaa korkeaan digoksiinipitoisuuteen liittyviä oireita, joita ovat sydämen automatiikan häiriöt (huomattava bradykardia) ja johtumishäiriöt. Potilaan seurantaan kliinisin, biologisin ja EKG-tutkimuksin suositellaan digitalistoksisuusoireiden varalta, ja digoksiiniannos on tarvittaessa puolitettava. Synergistinen vaikutus sykkeeseen ja AV-johtumishäiriöt ovat myös mahdollisia.

#### Dabigatraani

Amiodaronin ja dabigatraanin samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta verenvuotoriskin vuoksi. Dabigatraaniannosta voi olla tarpeen muuttaa myyntipäälyysmerkkintöjen mukaisesti.

#### CYP2C9-substraatit

Amiodaroni nostaa CYP2C9-substraattien, kuten oraalisten antikoagulanttien (varfariini, fenprokumoni) ja fenytoiinin, pitoisuuksia plasmassa estämällä P450 2C9 -sytokromia.

#### Varfariini tai fenprokumoni

Varfariinin tai fenprokumonin ja amiodaronin yhdistelmä voi voimistaa oraalisen antikoagulantin vaikutusta ja lisätä siten verenvuotoriskiä. Protrombiiniaikaa on seurattava tiheämmin sekä amiodaronihoidon aikana että sen lopettamisen jälkeen. Oraalisen antikoagulantin (varfariini, fenprokumoni) annosta on pienennettävä vastaavasti.

#### Fenytoiini

Fenytoiinin ja amiodaronin yhdistelmä voi johtaa fenytoiinin yliannostukseen ja aiheuttaa neurologisia oireita. Fenytoiiniannosta on pienennettävä, jos yliannostuksen merkkejä (esim. näköhäiriöitä, vapinaa, heitehuimausta) ilmaantuu, ja plasman fenytoiinipitoisuus on määritettävä.

#### CYP2D6-substraatit

##### Flekainidi

Koska flekainidi metaboloituu pääasiassa CYP 2D6:n avulla ja amiodaroni estää kyseistä isoentsyymiä, amiodaronin käyttö voi suurentaa plasman flekainidipitoisuutta. Tästä syystä on suositeltavaa pienentää flekainidiannosta 50 prosenttia ja seurata potilaan vointia tarkasti haittavaikutusten varalta. Tällaisessa tapauksessa myös plasman flekainidipitoisuuden seuraaminen on erittäin suositeltavaa.

##### CYP3A4-substraatit

Amiodaroni on maksan mikrosomaalisen sytokromi P450-isoentsyymien (CYP 3A4) estäjä. Tämä esto voi aiheuttaa CYP 3A4:n vaikutuksesta metaboloituvien muiden lääkkeiden odottamattoman suuria pitoisuuksia plasmassa.

- Siklosporiini: yhteiskäytössä plasman siklosporiinipitoisuus saattaa nousta jopa kaksinkertaiseksi. Siklosporiiniannoksen pienentäminen saattaa olla välttämätöntä, jotta pitoisuus plasmassa pysyy terapeuttisella alueella.
- Statiinit: lihastoksisuuden (myopatia/rabdomyolyysi) riski kasvaa, jos amiodaronia annetaan samanaikaisesti sellaisten statiinien kanssa, jotka metaboloituvat CYP 3A4:n vaikutuksesta, kuten simvastatiini, atorvastatiini ja lovastatiini. Amiodaronin kanssa on suositeltavaa käyttää statiinia, joka ei metaboloitu CYP 3A4:n vaikutuksesta.

- Muita sytokromi P450 3A4:n hajottamia lääkkeitä ovat mm. lidokaiini, sirolimuusi, takrolimuusi, sildenafili, fentanyl, midatsolaami, triatsolaami, makrolidiantibiootit (klaritromysiini), dihydroergotamiini, ergotamiini ja kolkisiini.

#### Yhteisvaikutukset muiden CYP 450 -isoentsyymien substraattien kanssa

*In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että amiodaroni pystyy estämään päämetaboliittinsa kautta CYP 1A2:ta, CYP 2C19:ää ja CYP 2D6:ta. Yhteiskäytössä amiodaronin voidaan olettaa lisäävän niiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa, joiden metaboliaan CYP 1A2, CYP 2C19 ja CYP 2D6 osallistuvat.

#### Muiden valmisteiden vaikutus amiodaronihydrokloridiin

CYP3A4- ja CYP2C8-estäjät saattavat estää amiodaronin metaboliaa ja lisätä altistumista sille. On suositeltavaa välttää CYP3A4-estäjiä (esim. greippimehu ja tietyt lääkevalmisteet) amiodaronihoidon aikana. Greippimehua tulee välttää suun kautta annettavan amiodaronihoidon aikana.

#### Muut yhteisvaikutukset amiodaronin kanssa (ks. kohta 4.4)

Amiodaronin samanaikainen antaminen sofosbuviiria sisältävän hoidon kanssa saattaa aiheuttaa vakavan oireisen bradykardian.

Jos yhdistelmähoito on välttämätön, suositellaan sydämen toiminnan seuranta (ks. kohta 4.4).

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

#### Raskaus

Tutkimustietoa on saatavilla vain muutamasta raskaudenaikaisesta altistuksesta. Amiodaroni ja N-desmetyyliamiodaroni läpäisevät istukan, ja niiden pitoisuus vauvan plasmassa on 10–25 % äidiltä mitatusta pitoisuudesta. Yleisimpiä komplikaatioita ovat kasvun heikentyminen, ennenaikainen syntymä ja vastasyntyneillä kilpirauhasen vajaatoiminta. Hypotyreoosia, bradykardiaa ja QT-ajan pidentymistä havaittiin noin 10 prosentilla vastasyntyneistä. Yksittäisissä tapauksissa havaittiin kilpirauhasen suurenemista ja sydämen sivuäänä. Epämuodostumien esiintymistiheys ei näytä lisääntyneen. Sydänvikojen mahdollisuus tulee kuitenkin pitää mielessä. Siksi amiodaronia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei se ole selkeästi tarpeen, ja hengenvaarallisten rytmihäiriöiden uusiutumisen todellista riskiä tulee punnita mahdollisia sikiölle aiheutuvia vaaroja vastaan. Koska amiodaronin puoliintumisaika on pitkä, hedelmällisessä iässä olevien naisten tulisi suunnitella raskautta aikaisintaan puoli vuotta hoidon päättymisen jälkeen, jotta alkio/sikiö välttyisi altistumiselta raskauden varhaisvaiheessa.

Amiodaroni on vasta-aiheista raskauden aikana, paitsi poikkeustapauksissa (ks. kohta 4.3).

#### Imetys

Amiodaroni ja sen aktiivinen metaboliitti erittyvät rintamaitoon merkittävässä määrin. Rintaruokinta on vasta-aiheista amiodaronihoidon aikana. Jos hoitoa tarvitaan imetysjakson aikana tai jos amiodaronia on annettu raskauden aikana, imetys tulee lopettaa.

#### Hedelmällisyys

Miespotilailla havaittiin kohonnut seerumin luteinisoiva hormoni (LH) ja follikkelia stimuloiva hormoni (FSH) -pitoisuuksia pitkäaikaishoidon jälkeen, mikä viittaa kivesten toimintahäiriöihin.

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

Amiodaronihydrokloridi saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Hoito tällä lääkkeellä edellyttää säännöllistä lääkärin valvontaa. Tämä lääkevalmiste saattaa ohjeidenkin mukaan käytettynä muuttaa reaktioaikaa siinä määrin, että kyky toimia liikenteessä, käyttää koneita tai työskennellä ilman suojavarusteita heikkenee. Tämä koskee erityisesti tilannetta, kun hoito aloitetaan, annosta suurennetaan ja lääkevalmiste vaihdetaan, sekä yhdessä alkoholin kanssa.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Haittavaikutukset ovat yleisiä amiodaronin käytön yhteydessä, etenkin sydän-, keuhko- ja maksatoksisuus. Joskus nämä oireet ovat annosriippuvia ja ne korjautuvat annoksen pienentämisen jälkeen.

Haittavaikutukset on lueteltu vaikeusasteen mukaan alenevassa järjestyksessä kussakin yleisyysluokassa.

Alla mainittujen haittavaikutusten esiintymistiheys on määritelty seuraavaa käytäntöä noudattaen:

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 esiintyvyyden arviointiin)

#### Veri ja imukudos:

- Hyvin harvinainen:
  - trombosytopenia
  - hemolyyttinen tai aplastinen anemia
- Esiintymistiheys tuntematon:
  - neutropenia
  - agranulosytoosi

#### Immuunijärjestelmä:

- Hyvin harvinainen: anafylaktinen sokki
- Esiintymistiheys tuntematon: angioedeema (Quincken edeema)

#### Umpieritys:

- Yleinen: kilpirauhasen liika- ja vajaatoiminta Vaikeaa kilpirauhasen liikatoimintaa (yksittäisissä tapauksissa jopa kuolemaan johtavaa) on raportoitu (ks. kohta 4.4).
- Hyvin harvinainen: antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)

#### Psyykkiset häiriöt:

- Yleinen: heikentynyt sukupuolinen halukkuus
- Esiintymistiheys tuntematon: delirium (mukaan lukien sekavuustila), hallusinaatiot

#### Keskushermostot:

- Yleinen:
  - ekstrapyramidaalinen vapina,
  - painajaiset,
  - unihäiriöt
- Melko harvinainen:
  - perifeerinen sensorinen neuropatia ja/tai myopatia, korjaantuu yleensä kun hoito lopetetaan (ks. kohta 4.4)
  - heitehuimaus
  - koordinaatio-ongelmat
  - parestesia
- Hyvin harvinainen:
  - benigni intrakraniaalinen hypertensio (pseudotumor cerebri)
  - serebellaarinen ataksia
  - päänsärky

#### Silmät:

- Hyvin yleinen: silmän sarveiskalvon etupinnan mikrokertymät (kutsutaan myös nimellä pyörresarveiskalvo), jotka rajoittuvat yleensä pupillin alla olevalle alueelle ja voivat aiheuttaa näköhäiriöitä (näön hämärtymistä, värikehä valolähteen ympärillä). Mikrokertymät koostuvat monimutkaisista rasvakertymistä ja häviävät yleensä 6–12 kuukauden kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen.
- Hyvin harvinainen: optikusneuropatia/-neuriitti, joka voi johtaa sokeutumiseen (ks. kohta 4.4).

#### Sydän:

- Yleinen: bradykardia, yleensä keskivaikea
- Melko harvinainen
  - johtumishäiriöt (SA-katkos, AV-katkos).
  - rytmihäiriön ilmaantuminen tai paheneminen, joka voi joskus johtaa sydämenpysähdykseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Hyvin harvinainen:
  - vaikea bradykardia, sinuspysähdys, mikä edellyttää amiodaronihoidon keskeyttämistä, etenkin potilailla, joilla on sinussolmukkeen toimintahäiriö, ja/tai iäkkäillä potilailla.
- Esiintymistiheys tuntematon: kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Yksittäistapauksissa on raportoitu kammioväriästä tai -lepatuksesta.

#### Verisuonisto:

- Yleinen: verenpaineen lasku, yleensä kohtalainen ja ohimenevä. Hypotensio- tai kollapsitapauksia on raportoitu yliannostuksen tai liian nopean injektion jälkeen.
- Harvinainen: vaskuliitti
- Hyvin harvinainen: kuumat aallot

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

- Yleinen:
  - allerginen alveoliitti, alveolaarinen pneumoniitti tai interstitiaalinen pneumoniitti tai fibroosi, joskus kuolemaan johtava (ks. kohta 4.4)
  - pleuriitti, obliteroiva bronkiitti ja organisoituva pneumonia (BOOP)
- Hyvin harvinainen:
  - vaikeat hengityskomplikaatiot (akuutti aikuisen hengitysvajausoireyhtymä), joskus kuolemaan johtavia, yleensä välittömästi kirurgisen toimenpiteen jälkeen; tämä voi johtua suuren happipitoisuuden aiheuttamasta yhteisvaikutuksesta (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
  - bronkospasmi ja/tai apnea potilailla, joilla on vaikea hengitysvajaus, erityisesti astmaatikoilla.

#### Ruoansulatuselimistö:

- Hyvin yleinen:
  - pahoinvointi, oksentelu
  - makuhäiriö hoidon alussa (aloitusannoksen annon aikana; häviää annoksen pienentämisen jälkeen)
- Melko harvinainen:
  - vatsakipu, vatsan pingotus
  - ummetus
  - ruokahaluttomuus
- Tuntematon: haimatulehdus / akuutti haimatulehdus

#### Maksa ja sappi:

- 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 kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.4)
- Hyvin harvinainen: krooninen maksasairaus (yksittäisissä tapauksissa kuolemaan johtava), maksakirroosi

#### Iho ja ihonalainen kudosis:

- Hyvin yleinen: valoherkkyys ja auringonpolttamataipumuksen lisääntyminen, mikä voi johtaa eryteemaan ja ihottumaan (ks. kohta 4.4).
- Yleinen:
  - ekseema
  - Pitkäkestoinen amiodaronihoito (kun on siirrytty suun kautta annettavaan hoitoon) saattaa johtaa hyperpigmentaatioon ja ihon mustanviolettiin tai siniharmaaseen väriin (pseudosyanoosi), etenkin auringolle altistuneilla ihoalueilla. Värimuutokset häviävät hitaasti 1–4 vuoden kuluessa valmisteen käytön lopettamisesta.
- Hyvin harvinainen:
  - hikoilu
  - eryteema sädehoidon aikana
  - erythema nodosum
  - ekxfoliatiivinen dermatiitti
  - alopesia
- Tuntematon: nokkosihottuma, vaikeat ihoreaktiot, joskus kuolemaan johtavia, kuten toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) / Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS), rakkulainen ihottuma ja lääkereaktioon liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS).

#### Luusto, lihakset ja sidekudosis

- Yleinen: lihasheikkous
- Tuntematon: selkäkipu

#### Munuaiset ja virtsatiet:

- Harvinainen: munuaisten tilapäisesti heikentynyt toiminta

#### Sukupuolielimet ja rinnat:

- Hyvin harvinainen:
  - epididymiitti
  - erektiohäiriö

#### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

- Yleinen: injektiokohdan reaktiot, kuten kipu, eryteema, edeema, nekroosi, ekstravasaatio, infiltraatio, tulehdus, kovettuma, tromboflebiitti, flebiitti, selluliitti, infektio, pigmenttimuutokset.
- Melko harvinainen: väsymys

#### Tutkimukset:

- Hyvin harvinainen: seerumin kreatiinipitoisuuden suureneminen

#### Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot:

- Tuntematon: siirteen varhainen toimintahäiriö sydämensiirron jälkeen (ks. kohta 4.4).

#### Muut mahdolliset haittavaikutukset:

Bentsyylialkoholista johtuvia yliherkkyysreaktioita voi esiintyä harvoin.

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä 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

Laskimonsisäisestä amiodaronin yliannostuksesta ei ole tietoja.

Akuutissa yliannostustapauksessa tai liian nopeassa laskimoannossa voidaan havaita seuraavia oireita: pahoinvointi, oksentelu, ummetus, hikoilu, bradykardia, johtumishäiriöt ja QT-ajan pidentyminen. Merkittävän yliannoksen jälkeen hypotensio, sydänkatkos ja kääntyvien kärkien kammiotakykardia ovat myös mahdollisia. Poikkeustapauksissa voi esiintyä kilpirauhasen liikatoimintaa.

Merkittävän yliannoksen jälkeen potilaan EKG:tä on seurattava pitkään. Tehohoitoa on harkittava. Hypotensiota voidaan hoitaa infuusionestein tai vasopressoreilla. Alfa- tai beeta-adrenergisten aineiden käyttö tai väliaikainen tahdistus saattavat olla aiheellisia. Ryhmien Ia ja III rytmihäiriölääkkeitä tulee välttää, sillä niihin liittyy QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien takykardiaa. Jatkohoidon tulee olla oireenmukaista ja supportiivista. Potilasta on seurattava, ja jos bradykardiaa esiintyy, on annettava beeta-adrenostimulantteja tai glukagonia. Itsestään häviäviä kammiotakykardiakohtauksia saattaa myös esiintyä. Verenkierron häiriöitä ja maksan vajaatoimintaa on myös raportoitu. Amiodaroni-injektion aiheuttama bradykardia ei reagoi atropiiniin.

Amiodaronin farmakokinetiikan vuoksi suositellaan potilaan ja erityisesti sydämen riittävää ja pitkäaikaista seurantaa. Amiodaroni ja sen metaboliitit eivät dialysoidu.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydänlääkkeet, rytmihäiriölääkkeet, ryhmä III

ATC-koodi: C01B D01

#### Vaikutusmekanismi:

Amiodaroni on diodattu bentsofuraanijohdannainen, ja se on luokiteltu ryhmän III rytmihäiriölääkkeeksi, koska sillä on kyky lisätä sydämen aktiopotentialin kestoa sekä eteisen että kammion myosyyteissa salpaamalla sydämen K<sup>+</sup>-kanavat (pääasiassa ”delayed rectifier” K<sup>+</sup>-virtauksen nopeasti aktivoituvat IKr-kanavat). Se siis pidentää aktiopotentialin refraktaarivaihetta, vähentää ektopioita ja kiertoaktivaation aiheuttamia rytmihäiriöitä sekä pidentää QTc-aikaa EKG-tutkimuksessa. Tämän lisäksi amiodaroni salpaa myös Na<sup>+</sup>-virtausta (ryhmän I vaikutus) ja Ca<sup>2+</sup>-virtausta (ryhmän IV vaikutus). Näistä vaikutuksista jälkimmäinen saattaa pidentää johtumisaikaa sinussolmukkeessa ja eteis-kammiosolmukkeessa.

Pitkäaikaikäytössä amiodaroni ilmeisesti myös estää sydänlihassolujen ionikanavia pumppaamasta ioneja solulimakalvostolta solukalvolle. Nämä vaikutukset saattavat edistää amiodaronin elektrofysiologisia vaikutuksia sydämeen pitkäaikaikäytössä

#### Farmakodynaamiset vaikutukset:

Amiodaroni salpaa ei-kilpailevasti sekä beeta- että alfa-adrenergisiä reseptoreja, joten sillä on myös

hemodynaamisia vaikutuksia: se laajentaa sepelvaltimoita ja ääreisverisuonia ja laskee siten systeemistä verenpainetta. Amiodaronin aikaansaama beetasalpaus aiheuttaa ilmeisesti negatiivisia inotrooppisia, negatiivisia kronotrooppisia ja negatiivisia dromotrooppisia vaikutuksia.

Jotkin amiodaronin vaikutukset muistuttavat hypertyreosin vaikutuksia, mikä saattaa johtua kilpirauhashormonien synteesin estosta. Amiodaroni on jodotyroniini-5'-monodejodinaasin (tärkein T4:ää T3:ksi konvertoiva entsyymi) voimakas estäjä. Rotilla on todettu seerumin tyreotropiinin (TSH), tyroksiinin (T4) ja käänteis-trijodotyroniinin (rT3) pitoisuuksien nousua ja seerumin trijodotyroniinin (T3) pitoisuuksien laskua, mikä johtuu T4:n vähentyneestä konversiosta T3:ksi. Nämä kilpirauhasen toimintaa estävät vaikutukset saattavat tehostaa sydämeen kohdistuvia elektrofysiologisia vaikutuksia.

Amiodaronin päämetaboliitilla, N-desetyyliamiodaronilla, on lähtöainetta muistuttavia elektrofysiologisia vaikutuksia sydämeen.

#### Kliininen teho ja turvallisuus:

Laskimoon annetun amiodaronin turvallisuutta ja tehokkuutta potilailla, joilla on ollut sairaalan ulkopuolinen sydänpysähdys defibrillaation reagoimattoman kammiovärinän vuoksi, on tutkittu kahdessa kaksoissokkotutkimuksessa: ARREST-tutkimuksessa verrattiin amiodaronia lumelääkkeeseen, kun taas ALIVE-tutkimuksessa amiodaronia verrattiin lidokaiiniin. Kummankin tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden määrä, jotka jäivät eloon sairaalaan pääsyyn asti.

ARREST-tutkimukseen osallistui 504 sairaalahoidon ulkopuolista potilasta, joiden sydän pysähtyi defibrillaation reagoimattoman kammiovärinän vuoksi tai sykkeettömän kammiotakykardian vuoksi, joka oli reagoimaton kolmelle tai useammalle defibrillaattorin iskulle ja adrenaliinille. Heille annettiin joko 300 mg amiodaronia 20 ml:ssa 5-prosentista glukoosia nopeana infektiona perifeeriseen suoneen (246 potilasta) tai lumelääkettä (259 potilasta). 197 potilaasta (39 %), jotka selvisivät sairaalamatkan, amiodaroni lisäsi merkittävästi elvytysmahdollisuuksia ja sairaalahoitoon pääsyä: 44 % amiodaronia saavien ryhmässä ja 34 % lumelääkkeellä hoidettujen ryhmässä ( $p = 0,03$ ). Kun muut riippumattomat ennustetekijät oli otettu huomioon, vakioitu eloonjäämisfrekvenssi oli sairaalaan tuotaessa 1,6 (95 %:n luottamusväli, 1,2–2,4;  $p = 0,02$ ) amiodaronia saavien ryhmässä verrattuna lumeryhmään. Hypotension (59 % vs. 25 %,  $p = 0,04$ ) ja bradykardian (41 % vs. 25 %,  $p = 0,04$ ) esiintyvyys oli yleisempää amiodaronia kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä.

ALIVE-tutkimukseen osallistui 347 potilasta, joilla oli kolmeen defibrillaattorin iskuun, laskimonsisäiseen adrenaliiniin ja vielä yhteen defibrillaattorin iskuun reagoimaton kammiovärinä tai uusiutuva kammiovärinä ensimmäisen onnistuneen defibrillaation jälkeen. Heidät satunnaistettiin saamaan perifeeriseen laskimoon annettua amiodaronia (5 mg arvioitua painokiloa kohti laimennettuna 30 ml:aan 5-prosentista glukoosia) ja lidokaiinia vastaavaa lumelääkettä tai lidokaiinia (1,5 mg/kg pitoisuudella 10 mg/ml) ja amiodaronia vastaavaa lumelääkettä, joka sisälsi samaa laimenninta (polysorbaatti 80). Amiodaroni lisäsi merkittävästi elvytyksen ja sairaalaan pääsyn mahdollisuuksia: 347:stä tutkimukseen otetusta potilaasta 22,8 % amiodaronia saavien ryhmästä (41 potilasta 180:stä) selvisi sairaalaan vs. 12 % lidokaiinia saavien ryhmästä (20 potilasta 167:stä),  $p = 0,009$ . Kun muut eloonjääntä määrittävät tekijät oli otettu huomioon, sairaalaan selviytymisen vakioitu kerroinsuhde oli 2,49 (95 %:n luottamusväli, 1,28–4,85;  $p = 0,007$ ). Amiodaronia ja lidokaiinia saaneiden ryhmien välillä ei ollut eroa niiden potilaiden prosentuaalisissa osuuksissa, jotka tarvitsivat bradykardian hoitoon atropiinia tai vasopressoria ja dopamiinia, tai niiden potilaiden prosentuaalisissa osuuksissa, jotka saivat avoimesti lidokaiinia. Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saivat sydämenpysähdysten defibrillaatioiskun jälkeen tutkimuslääkityksen annon jälkeen, oli merkittävästi korkeampi lidokaiinia saaneiden ryhmässä (28,9 %) kuin amiodaronia saaneiden ryhmässä (18,4 %),  $p = 0,04$ .

#### Pediatriset potilaat:

Pediatrisia kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty.

Julkaistuihin tutkimuksissa amiodaronin turvallisuutta arvioitiin 1 118 pediatrialla potilaalla, joilla oli erilaisia sydämen rytmihäiriöitä. Seuraavia annoksia on käytetty pediatriassa kliinisissä tutkimuksissa:

#### Suun kautta

- Aloitusannos: 10–20 mg/kg/vrk 7–10 päivän ajan (tai 500 mg/m<sup>2</sup>/vrk, jos ilmaistuna per neliometri).
- Ylläpitoannos: pitää käyttää pienintä tehoavaa annosta. Yksilöllisen vasteen mukaan se voi olla välillä 5–10 mg/kg/vrk (tai 250 mg/m<sup>2</sup>/vrk, jos ilmaistuna per neliometri).

#### Laskimoon

- Aloitusannos: 5 mg/painokilo 20 minuutin – 2 tunnin ajan.
- Ylläpitoannos: 10–15 mg/kg/vuorokausi muutamien tuntien – useiden päivien ajan.

Tarvittaessa hoito suun kautta voidaan aloittaa samanaikaisesti tavallisella aloitusannoksella.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

Amiodaronin farmakokinetiikka on epätavallinen ja monimutkainen, eikä sitä ole täysin selvitetty.

#### Anto laskimoon

##### Imeytyminen:

Injektion jälkeen maksimiteho saavutetaan 15 minuutin kuluttua.

##### Jakautuminen:

Tämän ajan jälkeen aine jakaantuu kudoksiin ja plasmapitoisuus pienenee nopeasti neljän tunnin kuluessa.

Kudosten saturaatiota varten hoitoa on jatkettava suonensisäisesti tai suun kautta. Saturaation aikana amiodaroni kerääntyy erityisesti rasvakudokseen ja vakaa tila saavutetaan yhden tai useamman kuukauden kuluessa.

Näiden ominaisuuksien vuoksi suositeltu kyllästysannos tulee antaa, jotta kudokset saturoituvat nopeasti, mikä on terapeuttisen tehon edellytys. Amiodaroni sitoutuu voimakkaasti proteiineihin (> 95 %).

Sekä terveillä vapaaehtoisilla että tutkittavilla tehdyssä tutkimuksessa raportoitiin, että avoimella kaksitilamallilla lasketut jakautumistilavuudet olivat samankaltaisia kummassakin ryhmässä laskimoon annettua amiodaronin jälkeen. Amiodaronin eliminaatio laskimoinjektion jälkeen vaikuttava olevalle bieksponeentiaalinen ja jakautumisvaihe kesti noin 4 tuntia. Hyvin suuri jakautumistilavuus yhdessä suhteellisen pienen sentraalisen tilan näennäisen jakautumistilavuuden kanssa viittaa laajaan jakautumiseen kudoksiin.

Amiodaronin jakautumistilavuuden keskiarvot laskimoon annetun kerta-annoksen (5 mg/kg 15 minuutin kuluessa) jälkeen ovat seuraavat: sentraalinen jakautumistilavuus 0,2 l/kg ja tasapainovaiheessa 40–84 l/kg. Sen aktiivisen metaboliitin jakautumistilavuus tasapainovaiheessa on 68–168 l/kg.

##### Biotransformaatio:

Amiodaroni metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä ja myös 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.

Amiodaronin tärkein aktiivinen metaboliitti ihmisillä on desetyyliamiodaroni (DEA). Desetylaatiosta vastaavan entsyymin uskotaan olevan sytokromi P450 3A4.

#### Eliminaatio:

Amiodaronihydrokloridilla on pitkä puoliintumisaika, mikä vaihtelee yksilöllisesti 20 päivästä 100 päivään.

Pääasialliset eliminaatioreitit ovat maksa ja sappi. 10 % aineesta poistuu munuaisten kautta.

Munuaisten kautta tapahtuvan vähäisen eliminaation vuoksi tavallinen annos voidaan antaa potilaille, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa.

Käytön lopettamisen jälkeen amiodaroni poistuu usean kuukauden kuluessa.

Amiodaronin eliminaation keskiarvot laskimoon annetun kerta-annoksen (5 mg/kg 15 minuutin kuluessa) jälkeen ovat seuraavat: puhdistuma: 90–158 ml/h/kg;  $t_{1/2}$ : 20–47 päivää. Sen aktiivisen metaboliitin puhdistuma: 197–290 ml/h/kg;  $t_{1/2}$ : amiodaronin  $t_{1/2}$ .

Sekä terveillä vapaaehtoisilla että potilailla tehdyssä tutkimuksessa raportoitiin, että avoimella kaksitilamallilla laskettu veren kokonaispuhdistuma oli samankaltainen kummassakin ryhmässä laskimoon annetun amiodaronin jälkeen. Amiodaronin eliminaatio laskimoinjektion jälkeen vaikutti olevan biekspontiaalinen. Laskimoon annetun 400 mg:n bolusinjektion jälkeen terminaalinen  $t_{1/2}$  oli noin 11 tuntia.

lällä, sukupuolella tai munuaisten tai maksan toiminnan muutoksilla ei ollut merkittävää vaikutusta amiodaronin tai sen aktiivisen metaboliitin jakautumiseen.

#### Pediatriset potilaat

Pediatrisia kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty. Pediatrisista potilaista saatavilla olevissa vähäisissä julkaisuissa tiedoissa ei ole todettu eroavaisuuksia aikuisiin verrattuna.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevista tutkimuksista amiodaroni aiheutti keuhkovaurioita (fibroosia, fosfolipidoosia, hamstereilla, rotilla ja koirilla). Keuhkotoksisuus näyttää johtuvan radikaalien muodostuksesta ja solujen energiantuoton häiriintymisestä. Lisäksi amiodaroni aiheutti rotille, koirille, sioille ja paviaaneille maksavaurioita. Amiodaronilla oli epäsuoria vaikutuksia seerumin lipideihin, ja se aiheutti muutoksia kilpirauhashormonipitoisuuksiin plasmassa.

Genotoksisuutta on tutkittu *in vitro* Ames-kokein ja *in vivo* hiiren luuytimen mikronukleus-kokein. Molempien tutkimusten tulokset olivat negatiivisia.

Amiodaronihydrokloridi on voimakkaasti fototoksinen aine. Näyttöä on siitä, että UV-säteily saa aikaan sytotoksisten vapaiden radikaalien muodostumisen amiodaronihydrokloridin käytön yhteydessä. Tämä voi johtaa akuuttien fototoksisten reaktioiden lisäksi myös DNA-vaurioihin (fotomutageenisuus) ja tämän myötä fotokarsinogeenisiin vaikutuksiin. Tällaisia amiodaronihydrokloridin mahdollisesti vakavia haittavaikutuksia ei ole vielä tutkittu kokeellisesti. Näin ollen amiodaronin fotomutageenisuutta ja fotokarsinogeenisuutta ei tunneta.

Rotilla tehdyssä 2 vuoden karsinogeenisuustutkimuksessa amiodaroni aiheutti kilpirauhasessa follikulaaristen kasvainten (adenoomien ja/tai karsinoomien) lisääntymistä molemmilla sukupuolilla käytettäessä kliinisesti merkityksellisiä altistuksia. Koska mutageenisuuslöydökset olivat negatiivisia,

tämän tyyppisten kasvainten syntyyn näyttää vaikuttavan pikemminkin epigeneettinen kuin genotoksinen mekanismi. Hiirillä ei havaittu kasvaimia, mutta niillä todettiin annoksesta riippuvaista kilpirauhasen follikulaarista hyperplasiaa. Nämä vaikutukset rottien ja hiirten kilpirauhaseen johtuvat todennäköisesti amiodaronin vaikutuksista kilpirauhashormonien synteesiin ja/tai vapautumiseen. Näiden löydösten merkitys ihmiselle on vähäinen.

Rotille tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa amiodaronilla havaittiin mahdollisia haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen ja postnataaliin kehitykseen. Amiodaroni oli alkiotoksinen muttei teratogeeninen rotilla ja kaneilla kliinisesti merkittävillä annoksilla.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Bentsyylialkoholi  
Polysorbaatti 80  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Amiodaroni on yhteensopimaton keittosuolaliuoksen kanssa.

Amiodaronin yhteydessä muovinpehmentimiä, kuten DEHP:tä (di-2-etyyliheksyylifta laattia), sisältävät antovälineet saattava aiheuttaa DEHP:n liukenemista liuokseen. Jotta potilas altistuisi DEHP:lle mahdollisimman vähän, laimennetut amiodaroni-infuusio-liuokset tulisi antaa välineillä, jotka eivät sisällä DEHP:tä.

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

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

Kemiallisen ja fysikaalisen käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan laimennuksen jälkeen 3 tuntia pitoisuudella 1,2 mg/ml, 48 tuntia pitoisuudella 2,4 mg/ml ja 15 minuuttia pitoisuudella 15 mg/ml 20–25 °C:ssa. Mikrobiologiselta kannalta katsottuna valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysajat ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C. Pidä ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

10 ml tyyppin I kirkasta lasia oleva ruisku, jossa on bromobutyylista valmistettu männän tulppa ja polypropeenista valmistettu männän varsi.

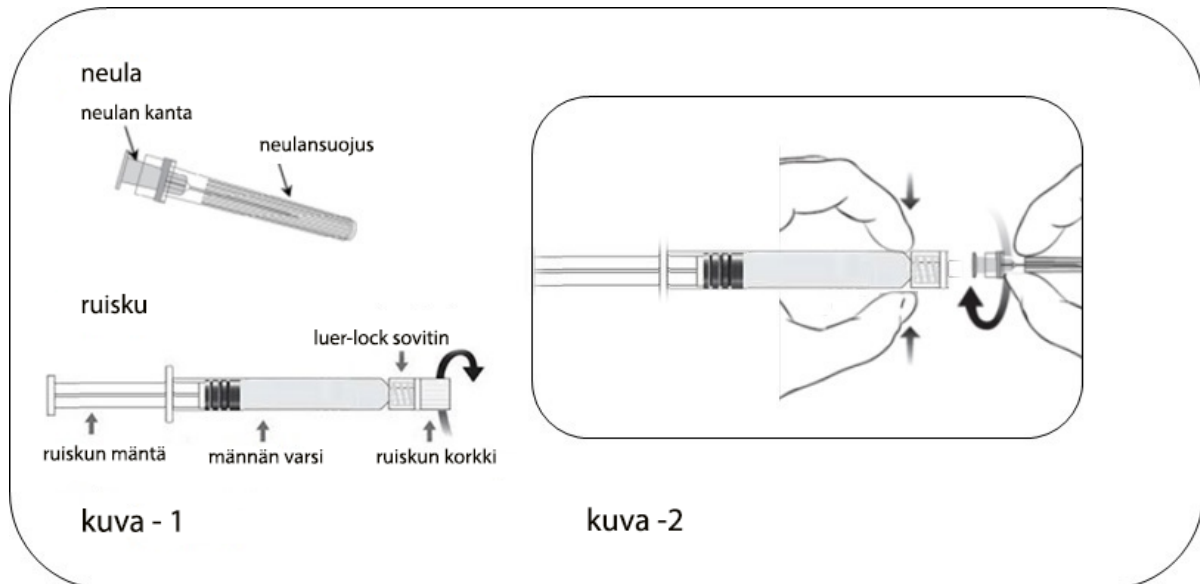
Lasiruiskussa on asteikkomerkit millilitran välein 10 ml:aan asti.

Pakkauskoko: 1 ruisku.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen käyttöä steriili konsentraatti on tarkastettava silmämääräisesti kirkkauden, hiukkasten, värinmuutosten ja pakkauksen eheyden osalta. Käytä liuosta vain, jos se on kirkasta, väritöntä tai vaaleankeltaista ja pakkaus on koskematon ja vaurioitumaton.

### Käsittely- ja anto-ohjeet



- Avaa lasiruiskun korkki kiertämällä sitä vastapäivään (kuten kuvassa 1).
- Kiinnitä neula ruiskuun yhdistämällä neulan kanta varovasti luer-lock-sovittimeen ja kääntämällä neulaa myötäpäivään neljänneskiertos, kunnes tunnet sen lukkiutuvan (kuten kuvassa 2).
- Poista neulansuojus varovasti vetämällä se suoraan irti.
- **Laimenna edelleen 5-prosenttisellä glukoosilla (ks.kohta 4.2) kuten kohdassa Laskimoinjektio on opastettu.**

**Ennen laskimoinfuusiota** Amiodarone Accord 30 mg/ml injektio-/infuusio-konsentraatti, liuosta varten **pitää laimentaa** ohjeiden mukaisesti 5-prosenttisellä glukoosiliuoksella. Kun yhden Amiodarone Accord -ruiskun sisältö laimennetaan suositellusti 500 ml:aan 5-prosenttista glukoosiliuosta, saadaan amiodaronihydrokloridipitoisuus 0,6 mg/ml. Jotta liuos pysyisi stabiilina, älä käytä pitoisuuksia, jotka ovat alle 0,6 mg/ml, äläkä lisää infuusionesteeseen muita lääkevalmisteita.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vain kertakäyttöön.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

36864

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

06.04.2022

# PRODUKTRESUMÉ

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amiodarone Accord 30 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 30 mg amiodaronhydroklorid.

En spruta om 10 ml innehåller 300 mg amiodaronhydroklorid.

### Hjälpämne med känd effekt:

En spruta innehåller

– 20 mg/ml bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös till blekgul lösning, fri från partiklar.

pH 3,0-5,0

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Amiodarone Accord har indikation för behandling av vuxna patienter med:

- Allvarliga symtomgivande ventrikulära takyarytmier.
- Symtomgivande behandlingskrävande supraventrikulära takyarytmier, som t ex
  - Atrioventrikulär nodal takykardi,
  - Supraventrikulär takykardi i samband med Wolff-Parkinson-Whites syndrom samt
  - paroxysmalt förmaksflimmer.

Denna indikation gäller för patienter där annan antiarytmikabehandling varit utan effekt eller är kontraindicerad.

I regel ska behandling endast initieras och övervakas på sjukhus eller av specialistläkare.

Injektionslösningen kan i regel endast användas på sjukhus, då ett snabbt svar krävs eller då oral administrering inte är möjlig. Injektionslösningen får endast användas för att initiera behandling

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Intravenös injektion eller intravenös infusion kan ges som **akut eller inledande behandling**. Intravenös injektion rekommenderas i allmänhet inte. Intravenös infusion är att föredra närhelst det är möjligt (se också avsnitt 4.4).

### **Intravenös infusion**

*Start- eller attackdos:* den rekommenderade standarddosen är 5 mg/kg kroppsvikt som ges som intravenös infusion under en period på 20 minuter till 2 timmar. Denna mängd ges som en utspädd lösning i 250 ml 5% glukos.

Terapeutiska effekter ses inom några minuter och avklingar därefter gradvis. Behandlingen ska därför fortsättas i form av underhållsinfusion.

*Underhållsdos:* Infusion av upp till 1200 mg (10-20 mg/kg kroppsvikt) i 250-500 ml 5% glukos per dygn, med en infusionstakt som justeras utifrån klinisk respons (se avsnitt 4.4).

### **Övergång från intravenös till oral behandling**

Så snart adekvat respons erhållits bör oral behandling inledas samtidigt med den vanliga laddningsdosen. Därefter ska Amiodarone Accord gradvis fasas ut.

### **Intravenös injektion (se avsnitt 4.4)**

I extremt akuta kliniska situationer kan läkemedlet ges som långsam intravenös injektion av 150-300 mg (5 mg/kg kroppsvikt) i 10-20 ml 5% glukos under minst 3 minuter om läkaren bedömer det som lämpligt. Detta bör inte upprepas förrän efter minst 15 minuter, även om maximal dos inte getts i den första injektionen. Patienter som behandlas på detta sätt med amiodaron måste övervakas noggrant, t ex på intensivvårdsavdelning (se avsnitt 4.4).

Hjärt-lungräddning vid ventrikelflimmer som inte svarar på defibrillering: Intravenös startdos är hastig injektion av 300 mg (eller 5 mg/kg) utspädd i 20 ml 5% glukos. Ytterligare en intravenös dos på 150 mg (eller 2,5 mg/kg) kan övervägas om ventrikelflimmer kvarstår.

### **Pediatrisk population:**

Säkerhet och effekt hos barn har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men inga rekommendationer kan ges angående dosering.

På grund av förekomst av bensylalkohol får intravenöst amiodaron inte användas till för tidigt födda, nyfödda, spädbarn och barn under 3 år (se avsnitt 4.4).

### **Äldre:**

Liksom för alla patienter är det viktigt att använda lägsta effektiva dos. Även om belägg saknas för att doseringskraven i denna patientgrupp är annorlunda, kan de vara känsligare för bradykardi och retledningsrubbningsningar vid för höga doser. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt övervakning av sköldkörtelfunktionen (se avsnitt 4.3, 4.4. och 4.8).

### **Nedsatt lever- och njurfunktion**

Även om ingen dosjustering har fastställts för patienter med nedsatt njur- och leverfunktion vid kronisk behandling med oralt amiodaron är det klokt att noggrant övervaka äldre patienter på t ex en intensivvårdsavdelning.

### **Administreringssätt**

**För intravenösa infusioner måste amiodaron spädas enligt anvisningarna ovan före användning.**

**För långsamma intravenösa injektioner (endast i akuta kliniska situationer) måste amiodaron spädas ytterligare med 10 ml eller 20 ml 5% glukos beroende på den administrerade dosen och indikationen.**

För exempelvis hjärt-lungräddning, späd späd innehållet av en spruta 300 mg / 10 ml med ytterligare 20 ml 5% glukos.

Endast för engångsbruk.

Endast 5% glukos får användas för infusion (se avsnitt 6.2).

Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, finns i avsnitt 6.6.

För att undvika flebit bör kontinuerlig infusion ges via central venkateter.

Amiodarone Accord injektionslösning används i regel endast för att initiera behandling, under högst en vecka.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, jod eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. (en spruta innehåller cirka 112 mg jod).
- Sinusbradykardi och sinoatriellt hjärtblock.
- Hos patienter med allvarlig retledningsstörning (AV-block av högre grad, bi- eller trifascikulära block) eller sjukdom i sinusknutan ska amiodaron endast användas vid specialistavdelning i kombination med en pacemaker.
- Patienter med Brugada syndrom.
- Tecken eller anamnes på sköldkörtelrubbing. Sköldkörtelfunktionstest ska utföras på alla patienter när det är lämpligt innan behandling inleds.
- Allvarlig andningssvikt, cirkulatorisk kollaps och allvarlig arteriell hypotoni. När amiodaron ges som bolusinjektion är även hypotoni, hjärtsvikt och kardiomyopati kontraindikationer.
- Samtidig användning av läkemedel som kan utlösa torsade de pointes-arytmi (se avsnitt 4.5).
- Befintlig QT-förlängning
- Hypokalemi
- Anamnes på angioödem (ärfligt eller idiopatiskt, t ex utlöst av tidigare amiodaronbehandling),
- Samtidig behandling med MAO-hämmare
- På grund av förekomst av bensylalkohol är intravenöst amiodaron kontraindicerat till för tidigt födda barn, nyfödda, spädbarn och barn upp till 3 år.
- Graviditet: får endast användas i exceptionella fall och endast om absolut nödvändigt (se avsnitt 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6).

Ovanstående kontraindikationer gäller inte vid användning av amiodaron för hjärt-lungräddning vid behandling av ventrikelflimmer som inte svarar på defibrillering.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Se även avsnitt 4.3.

Intravenös injektion rekommenderas generellt inte på grund av de hemodynamiska riskerna (svår hypotoni, cirkulatorisk kollaps), och intravenös infusion är därför att föredra närhelst det är möjligt.

Intravenös injektion ska endast ges i nödsituationer när alternativ behandling har misslyckats och bara på intensivvårdsavdelning med kontinuerlig övervakning (EKG, blodtryck).

Doseringen är cirka 5 mg/kg kroppsvikt. Med undantag för hjärt-lungräddning vid behandling av ventrikelflimmer som inte svarar på defibrillering måste amiodaron injiceras under minst 3 minuter och nästa intravenösa injektion inte ges förrän tidigast 15 minuter efter den första injektionen, även om inte maxdosen getts vid första injektionen (risk för irreversibel kollaps).

Andra läkemedel får inte blandas i samma spruta. Injicera inte andra läkemedel via samma infart. Om behandlingen ska förlängas, övergå till intravenös infusion (se avsnitt 4.2).

### **Hjärtat:**

- Sinusbradykardi kan förekomma. Detta kan vara mer uttalat hos äldre patienter och hos patienter med sinusdysfunktion.
- Vid tecken på svår bradykardi eller hjärtblock ska behandlingen avbrytas.
- Uppkomst av nya arytmier eller försämring av behandlade arytmier till följd av proarytmiska effekter av amiodaron har rapporterats, i vissa fall med dödlig utgång. I dessa fall ska man överväga om amiodaron kan behöva sättas ut. Det är också viktigt, men svårt, att skilja på bristande effekt hos läkemedlet och proarytmisk effekt, oavsett om detta har samband med ett försämrat kardiellt tillstånd eller inte. Proarytmiska effekter rapporteras mindre ofta med amiodaron än med andra antiarytmika och uppstår i regel i samband med faktorer som förlänger QT-intervallet som t ex läkemedelsinteraktioner och/eller elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Trots förlängning av QT-intervallet uppvisar amiodaron låg risk för utlösande av torsade de pointes.
- Patienter som får långtidsbehandling (t ex efter övergång till peroral behandling) bör genomgå hjärtkontroller med jämna mellanrum (t ex standard-EKG en gång i månaden eller långtids-EKG var tredje månad, samt vid behov arbets-EKG). Behandlingen bör omprövas vid försämring av enskilda värden, t ex mer än 25 % breddning av QRS-komplex eller förlängning av QT-intervallet, alternativt mer än 50 % förlängning av PQ-sträckan eller mer än 500 ms förlängning av QT-intervallet, eller om hjärtarytmierna ökar i antal eller svårighetsgrad.

### Primär transplantatdysfunktion efter hjärttransplantation:

I retrospektiva studier har användning av amiodaron före hjärttransplantation associerats med ökad risk för primär transplantatdysfunktion (primary graft dysfunction, PGD).

PGD är en livshotande komplikation till hjärttransplantation som visar sig som vänsterkammer-, högerkammer- eller biventrikulär dysfunktion inom det första dygnet efter transplantationen, där det inte finns någon identifierbar sekundär orsak (se avsnitt 4.8). Svår PGD kan vara irreversibel.

För patienter som står på väntelista för hjärttransplantation bör man överväga att använda ett annat antiarytmiskt läkemedel så långt före transplantationen som möjligt.

### **Svår bradykardi och hjärtblock (se även avsnitt 4.5):**

Livshotande fall av bradykardi och hjärtblock har setts vid användning av regimer som innehåller sofosbuvir i kombination med amiodaron.

Bradykardi har i allmänhet inträffat inom några timmar till några dagar men fall har också observerats efter längre tid, upp till två veckor efter påbörjad HCV-behandling.

Amiodaron får bara ges till patienter som får regimer som innehåller sofosbuvir när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas en hjärtövervakning av patienten på sjukhus under de första 48 timmarna av samtidig administrering. Därefter ska övervakningen av hjärtfrekvensen ske dagligen på en öppenvårdsmottagning eller av patienterna själva, åtminstone under de första två veckorna av behandlingen.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska hjärtövervakning enligt ovanstående beskrivning även ske för patienter som avbrutit sin behandling med amiodaron under de senaste månaderna och som ska påbörja regimer som innehåller sofosbuvir.

Alla patienter som använder amiodaron i kombination med sofosbuvir ska varnas för symtomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får sådana symtom.

### **Hypertyreos och hypotyreos:**

Hypertyreos kan uppkomma under behandlingen och upp till några månader efter avslutad amiodaronbehandling. Läkaren bör överväga följande, vanligen lindriga symtom:



Viktnedgång, takykardi, darrningar, nervositet, ökad svettning och värmeintolerans, återkommande arytmier och kärilkramp, hjärtsvikt.

Klinisk diagnos på hypertyreos fastställs genom påvisande av signifikant sänkning av ultrasensitivt sköldkörtelstimulerande hormon (TSH) samt förhöjda T<sub>3</sub>- och T<sub>4</sub>-värden.

Om hypertyreos konstateras ska behandlingen med Amiodarone Accord avbrytas. Efter utsättning sker en förbättring inom några månader och sköldkörtelfunktionsvärdena återgår till de normala.

I svåra fall (ibland med dödlig utgång) måste individuellt anpassad akutbehandling med antityreoida läkemedel, betablockerare och/eller kortikosteroider sättas in.

#### Sköldkörtel:

På grund av risken för att utveckla sköldkörtelrubbingar (hyper- och hypotyreos) i samband med behandling med Amiodarone Accord ska sköldkörtelfunktionstest utföras innan behandling inleds.

Under behandlingens gång och upp till ett år efter utsättning bör dessa undersökningar göras regelbundet och patienten undersökas avseende kliniska tecken på hyper- och hypotyreos.

Amiodaron innehåller jod och kan därför störa radio-jodupptagningen. Sköldkörtelfunktionstest (fritt T<sub>3</sub>, fritt T<sub>4</sub>, TSH) förblir dock tolkningsbart. Amiodaron hämmar omvandling av tyroxin (T<sub>4</sub>) till trijodtyronin (T<sub>3</sub>) och kan orsaka förhöjda T<sub>4</sub>-värden och sänkta T<sub>3</sub>-värden hos kliniskt eutyreoida patienter. Dessa fynd i sig utgör ingen anledning att avbryta behandlingen.

Följande symtom kan peka på hypotyreos:

Viktuppgång, köldkänslighet, trötthet, uttalad bradykardi utöver vad som kan förväntas vid behandling med Amiodarone Accord.

Klinisk diagnos på hypotyreos fastställs genom påvisande av signifikant förhöjning av ultrasensitivt sköldkörtelstimulerande hormon samt sänkt T<sub>4</sub>-värde. Eutyreos uppnås i regel inom 1–3 månader efter utsättning.

Om hypotyreos konstateras ska amiodarondosen om möjligt sänkas och/eller substitutionsterapi med levotyroxin sättas in. I vissa fall kan det bli nödvändigt att avbryta behandlingen med Amiodarone Accord.

#### **Lungpåverkan:**

- Uppkomst av dyspné eller torrhosta kan vara relaterat till lungtoxicitet som t ex interstitiell pneumonit och hypersensitivitetspneumoni.
- Av detta skäl bör om möjligt lungröntgen och lungfunktionstest göras innan behandlingen påbörjas. Under långtidsbehandling (t ex efter övergång till peroral behandling) bör dessa undersökningar upprepas med 3-6 månaders mellanrum. Hos patienter med svår lungsjukdom bör tätare lungfunktionskontroller göras, då dessa patienter har sämre prognos vid amiodaron-inducerad lungtoxicitet.
- Mycket sällsynta fall av interstitiell pneumonit har rapporterats med intravenöst amiodaron.
- Patienter som utvecklar tecken på lungtoxicitet såsom sporadisk dyspné vid ansträngning eller i samband med en allmän försämring av hälsotillståndet (uttalad trötthet, viktnedgång, feber) ska undersökas med lungröntgen.
- Om interstitiell pneumonit uppstår bör amiodaronbehandlingen omprövas, eftersom interstitiell pneumonit vanligtvis är reversibel efter tidig utsättning av amiodaron (kliniska symtom försvinner i regel inom 3 till 4 veckor, följt av långsammare radiologisk och lungfunktionsförbättring under en period på flera månader), och kortikosteroidbehandling bör övervägas (se avsnitt 4.8).
- Om hypersensitivitetspneumoni uppstår bör amiodaronbehandlingen avbrytas och kortikosteroidbehandling sättas in.

- Mycket sällsynta fall av svåra andningskomplikationer, ibland med dödlig utgång, har observerats, oftast under perioden direkt efter operation (chocklunga, akut andnödssyndrom hos vuxna). Möjlig interaktion med hög syrekonzentration kan föreligga (se avsnitt 4.5 och 4.8).

#### **Leverpåverkan (se avsnitt 4.8):**

- Noggrann kontroll av leverfunktionen (transaminaser) rekommenderas så snart behandling med amiodaron startar samt regelbundet under behandlingen.
- I samband med oral och intravenös administrering av amiodaron kan akut leverpåverkan (inklusive svår hepatocellulär insufficiens eller leversvikt, ibland med dödlig utgång) och kroniska leveråkommor förekomma (redan inom det första dygnet efter intravenös administrering). Amiodarondosen bör därför reduceras alternativt behandlingen avslutas om transaminaserna överstiger tre gånger det normala värdet.
- Kliniska symtom och biologiska tecken på kroniska leveråkommor efter oral administrering av amiodaron kan vara mindre påtagliga (stasikterus, hepatomegali, transaminasökning upp till 5 gånger det normala värdet) och återgår vanligen till det normala efter att behandlingen avbrutits, men fall med dödlig utgång har dock rapporterats.

#### **Ögonpåverkan (se avsnitt 4.8):**

Oftalmologisk undersökning, inkluderande funduskopi och spaltlampmikroskopi, bör göras regelbundet under pågående behandling med amiodaron.

Om synen blir suddig eller försämrats bör en fullständig oftalmologisk undersökning inkluderande funduskopi utföras snarast. Om optikusneuropati och/eller optikusneurit uppkommer ska behandlingen med amiodaron avbrytas eftersom dessa tillstånd kan leda till blindhet.

#### **Allvarliga bullösa reaktioner:**

Livshotande eller t o m dödliga hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (se avsnitt 4.8). Om symtom eller tecken på Stevens-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys (t ex snabbt uppträdande hudutslag, ofta med blåsor och/eller sår på slemhinnor) observeras skall behandlingen med amiodaron omedelbart avbrytas.

#### **Neuromuskulär påverkan (se avsnitt 4.8):**

Amiodaron kan orsaka perifera neuropatier och/eller myopatier. Dessa försvinner i regel inom några månader efter utsättning, men är i vissa fall inte helt reversibla.

#### **Hud:**

Exponering i solljus ska undvikas under behandling med amiodaron; detta gäller även UV-behandlingar och solarier. Om detta inte är möjligt ska exponerade hudområden, särskilt i ansiktet, skyddas med solskyddskräm med hög solskyddsfaktor. Solskydd ska även användas en period efter att behandlingen med Amiodarone Accord avslutats.

#### **Farmakologiska interaktioner (se avsnitt 4.5):**

- Samtidig användning av amiodaron och följande läkemedel rekommenderas inte: betablockerare, hjärtfrekvenssänkande kalciumantagonister (verapamil, diltiazem), motilitetsstimulerande laxermedel som kan orsaka hypokalemi.
- Intravenöst amiodaron ska bara användas på intensivvårdsavdelning och under kontinuerlig övervakning (EKG, blodtryck).

För att undvika reaktioner på injektionsstället bör intravenöst amiodaron administreras via central venkateter när så är möjligt (se avsnitt 4.8).

Försiktighet bör iaktas vid hypotension, uttalad respiratorisk insufficiens, svår eller okompenserad hjärtsvikt.

På senare tid har rapporter om hepatotoxicitet inkommit efter intravenös administrering av amiodaron som kan ha orsakats av emulgeringsmedlet polysorbat 80 (ett hjälpämne) snarare än själva läkemedlet.

- Pediatrik population: säkerhet och effekt hos barn har inte fastställts. Användning av amiodaron rekommenderas därför inte i denna patientgrupp.

Amiodaron Accord innehåller bensylalkohol (20 mg/ml) (se avsnitt 2).

Bensylalkohol kan ge förgiftningar och anafylaktiska reaktioner hos barn under 3 år.

Fall av "gaspings syndrome" med dödlig utgång, har rapporterats hos nyfödda efter intravenös administrering av lösningar som innehåller detta konserveringsmedel. Symtomen utgörs av plötslig flämtningar/kippande efter andan, hypotension, bradykardi och kardiovaskulär kollaps.

Minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet är inte känd.

- Anestesi: Före operation bör anestesiläkaren informeras om att patienten behandlas med amiodaron (se avsnitt 4.5).
- Övervakning: Under behandlingen måste kaliumvärden och transaminaser övervakas (se avsnitt 4.4).
- Elektrolytrubbningar: Hypokalemi kan påverka effekten av amiodaron och ge ökad QT-förlängning och större risk för torsade de pointes. Kaliumunderskottet i serum bör korrigeras innan behandling med amiodaron påbörjas.

### ***Varning angående hjälpämnen***

Detta läkemedel innehåller 200 mg bensylalkohol per 10 ml-spruta vilket motsvarar 20 mg/ml.

Bensylalkohol kan orsaka toxiska reaktioner.

Stora mängder bensylalkohol kan ackumuleras och orsaka metabolisk acidosis och bör därför användas med försiktighet och bara om nödvändigt hos patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion, samt under graviditet och amning.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Läkemedel som inducerar "torsade de pointes":

Kombinationsbehandling med läkemedel som kan inducera torsade de pointes utgör en kontraindikation (se avsnitt 4.3) t ex

- Klass Ia-antiarytmika, t ex kinidin, prokainamid, disopyramid
- Klass III-antiarytmika, t ex sotalol, bretylium
- Icke-antiarytmika, såsom vinkamin
- Intravenöst erytromycin, kotrimoxazol eller pentamidin för injektion
- Vissa antipsykotika som t ex klorpromazin, levomepromazin, tioridazin, flufenazin, sulpirid, tiaprid, pimozid, haloperidol, amisulprid och sertindol, då dessa läkemedel har arytmogen effekt och/eller hämmar CYP 3A4 och kan leda till förhöjda plasmanivåer av amiodaron.
- Litium och tricykliska antidepressiva medel som t ex doxepin, maprotilin, amitriptylin
- Vissa antihistaminer som t ex terfenadin, astemizol, mizolastin
- Antimalariamedel som t ex kinin, meflokin, klorokin, halofantrin
- Moxifloxacin
- MAO-hämmare

### Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Samtidig administrering av amiodaron och läkemedel som förlänger QT-intervallet ska utgå från en noggrann bedömning av riskerna och nyttan för den enskilde patienten, då förhöjd risk för torsades de pointes kan föreligga. Patienten ska övervakas med avseende på förlängning av QT-intervallet.

### Fluorokinoloner

Sällsynta rapporter har förekommit om förlängning av QTc-intervallet, med eller utan torsades de pointes, hos patienter som tar amiodaron i kombination med fluorokinoloner. Samtidig användning av amiodaron och fluorokinoloner bör undvikas (samtidig användning av moxifloxacin är kontraindicerad, se ovan).

### Läkemedel som är hjärtfrekvenssänkande eller orsakar automaticitet eller överledningsrubbningar

Kombinerad behandling med följande läkemedel rekommenderas inte:

Betablockerare och vissa kalciumantagonister (diltiazem, verapamil), kan orsaka potentiering av negativa kronotropa egenskaper och överledningsrubbningar.

### Läkemedel som kan utlösa hypokalemi

Motilitetsstimulerande laxativa kan orsaka hypokalemi och därmed öka risken för torsades de pointes; annan typ av laxering bör användas.

Försiktighet bör iakttas vid kombinationsbehandling med följande preparat som också kan orsaka hypokalemi och/eller hypomagnesemi: diuretika ensamt eller kombinerat (t ex hydroklortiazid, furosemid), systemiska kortikosteroider (glukokortikoider, mineralkortikoider), tetrakosaktid, intravenöst amfotericin B.

Vid hypokalemi ska korrigerande åtgärder sättas in och QT-intervallet övervakas. Vid förekomst av torsades de pointes bör antiarytmika inte ges; artificiell hjärtstimulering kan sättas in och intravenöst magnesium kan användas.

### Narkos (se avsnitt 4.4 och 4.8)

Försiktighet bör iakttas vid behandling av patienter som får narkos eller behandlas med syrgas i höga doser.

Potentiellt svåra komplikationer har rapporterats hos patienter som tagit amiodaron i samband med narkos: bradykardi som inte svarar på atropin, hypotension, överledningsstörningar, minskad hjärtminutvolym.

Några få fall av svåra andningskomplikationer (chocklunga, andnödssyndrom hos vuxna) har observerats, oftast under perioden direkt efter operation. Möjlig interaktion med hög syrekonzentration kan föreligga. Anestesi-läkaren bör informeras om att patienten behandlas med amiodaron.

### Amiodaronhydroklorids inverkan på andra läkemedel

Amiodaron och/eller dess metabolit desetylamiodaron hämmar CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 och P-glykoprotein och kan öka exponeringen för dessas substrat. På grund av amiodarons långa halveringstid kan interaktioner observeras i flera månader efter utsättning av amiodaron.

P-glykoproteinsubstrat Amiodaron hämmar P-glykoprotein. Samtidig administrering med Pgp-substrat kan förväntas leda till ökad exponering för dessa.

### - Digoxin

Att behandla en patient som står på digoxin med amiodaron leder till ökad koncentration av digoxin i plasma och därmed symptom och kännetecken som associeras med höga digoxinnivåer; rubbningar av automaticitet (uttalad bradykardi) och överledning kan inträffa. Klinisk EKG- och biologisk

övervakning rekommenderas för att kunna iakttä tecken på digitalitoxicitet, och digoxindosen bör halveras. En synergistisk effekt på hjärtfrekvens och atrioventrikulär överledning är också möjlig.

#### - Dabigatran

Försiktighet bör iakttas när amiodaron ges samtidigt med dabigatran på grund av risken för blödning. Det kan bli nödvändigt att justera doseringen av dabigatran i enlighet med dess produktresumé.

#### CYP 2C9-substrat

Amiodaron ökar plasmakoncentrationen av CYP 2C9-substrat som t ex orala antikoagulantia (warfarin, fenprokumon) och fenytoin genom hämning av cytokrom P450 2C9.

#### - Warfarin och fenprokumon

Kombinationen av warfarin och fenprokumon med amiodaron kan potentiella effekten av orala antikoagulantia och ökar på så sätt blödningsrisken. Frekventare övervakning av protrombintid både under och efter amiodaronbehandling rekommenderas. Dosen av orala antikoagulantia (warfarin, fenprokumon) bör reduceras därefter.

#### - Fenytoin

Kombinationen fenytoin och amiodaron kan leda till överdosering av fenytoin, vilket ger upphov till neurologiska symtom. Fenytoindoseringen bör minskas om tecken på överdosering uppträder (såsom synrubbningsar, skakningar, yrsel) och plasmanivåer kan mätas.

#### CYP 2D6-substrat

##### - Flekainid

Eftersom flekainid huvudsakligen metaboliseras av CYP 2D6 kan amiodaron genom sin hämmande inverkan på detta isoenzym öka plasmanivåerna av flekainid. En sänkning av flekainiddosen med 50 % rekommenderas samt noggrann övervakning av patienten avseende biverkningar. Övervakning av flekainidnivåer i plasma rekommenderas starkt i sådana situationer.

#### CYP 3A4-substrat

Amiodaron hämmar hepatiskt mikrosomalt cytokrom-isoenzym 3A4 (CYP 3A4). Denna hämning kan leda till oväntat höga plasmanivåer av andra läkemedel som metaboliseras av CYP 3A4-enzym.

- Ciklosporin: plasmanivåer av ciklosporin kan öka till så mycket som tvåfaldiga nivåer vid samtidig användning. En minskning av ciklosporindosen kan bli nödvändig för att bibehålla plasmakoncentrationen inom det terapeutiska intervallet.
- Statiner: risken för muskeltotoxicitet (myopati/rabdomyolys) ökar vid samtidig administrering av amiodaron och statiner som metaboliseras av CYP 3A4, som exempelvis simvastatin, atorvastatin och lovastatin. Vid behandling med amiodaron rekommenderas användning av en statin som inte metaboliseras av CYP450 3A4.
- Andra läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450 3A4: exempelvis lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, makrolidantibiotika (klaritromycin) dihydroergotamin, ergotamin och kolkicin.

#### Interaktioner med andra CYP 450-isoenzymsubstrat

*In vitro*-studier visar att amiodaron även kan hämma CYP 1A2, CYP 2C19 samt CYP 2D6 genom sin huvudmetabolit. Vid samtidig användning kan amiodaron förväntas öka plasmakoncentrationen av läkemedel vars metabolism är beroende av CYP 1A2, CYP 2C19 samt CYP 2D6.

#### Andra produkters inverkan på amiodaronhydroklorid

CYP 3A4- och CYP 2C8-hämmare kan potentiellt hämma metabolism av amiodaron och öka dess exponering. Intag av CYP 3A4-hämmare (t ex grapefruktjuice och vissa läkemedel) bör undvikas vid behandling med amiodaron. Grapefruktjuice bör undvikas under oral behandling med amiodaron.

Andra läkemedelsinteraktioner med amiodaron (se avsnitt 4.4)

Samtidig administrering av amiodaron med sofosbuvir kan leda till allvarlig symtomgivande bradykardi.

Om samtidig användning inte kan undvikas rekommenderas hjärtövervakning (se avsnitt 4.4).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

En begränsad mängd data från exponerade graviteter finns tillgänglig. Amiodaron och N-desetylamiodaron passerar placentabarriären och fostrets plasmakoncentration uppgår till 10-25 % av moderns. De vanligaste komplikationerna omfattar hämmad tillväxt, för tidig födelse och nedsatt sköldkörtelfunktion hos det nyfödda barnet. Hypotyreos, bradykardi och förlängt QT-intervall observerades hos cirka 10 % av nyfödda barn. I enstaka fall konstaterades sköldkörtelförstoring eller blåsljud på hjärtat. En högre missbildningsfrekvens tycks inte föreligga. Risken för hjärtdefekter bör dock tas i åtanke. Amiodaron ska därför användas under graviditet endast då det är helt nödvändigt och den reella risken för återkommande livshotande arytmier ska vägas mot eventuella risker för fostret. Med tanke på den långa halveringstiden hos amiodaron måste fertila kvinnor vänta med att bli gravida i minst ett halvår efter avslutad behandling för att undvika att fostret exponeras under tidig graviditet.

Amiodaron är kontraindicerat under graviditet förutom i exceptionella fall (se avsnitt 4.3).

### Amning

Betydande mängder amiodaron och aktiv metabolit utsöndras i bröstmjolk. Amning är kontraindicerad under behandling med amiodaron. Om behandling krävs under amningsperioden eller om amiodaron tagits under graviditeten bör amningen avbrytas.

### Fertilitet

Förhöjda serumnivåer av luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) sågs hos manliga patienter efter långtidsanvändning vilket tyder på testikeldysfunktion.

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Amiodaronhydroklorid kan påverka förmågan att köra eller använda maskiner. Behandling med detta läkemedel kräver regelbunden medicinsk övervakning. Även om det används enligt anvisningarna kan detta läkemedel kan påverka reaktionstiden i sådan utsträckning att förmågan att aktivt delta i vägtrafik, använda maskiner och/eller arbeta utan skyddsutrustning försämras. Detta gäller specifikt då behandlingen inleds, vid dosökning och byte av läkemedel, samt i kombination med alkohol.

## **4.8 Biverkningar**

Biverkningar är vanligt förekommande med amiodaron, i synnerhet toxicitet i hjärta, lungor och lever. Dessa reaktioner är ibland dosrelaterade och reversibla efter dosreduktion. Biverkningarna presenteras efter fallande allvarlighetsgrad inom respektive frekvensområde.

Förekomsten av biverkningarna i nedanstående lista definieras enligt följande konvention:

mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ),  
vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ),  
mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ ),  
sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ ),  
mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ),  
ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet:

- Mycket sällsynta
  - Trombocytopeni,
  - Hemolytisk eller aplastisk anemi
- Ingen känd frekvens:
  - Neutropeni,
  - Agranulocytos

#### Immunsystemet:

- Mycket sällsynta: anafylaktisk chock.
- Ingen känd frekvens: angioödem (Quinckes ödem)

#### Endokrina systemet:

- Vanliga: hyper- och hypotyreos. Allvarlig hypertyreos har rapporterats (i enstaka fall med dödlig utgång) (se avsnitt 4.4)
- Mycket sällsynta: inadekvat ADH-sekretion (SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)

#### Psykiska störningar:

- Vanliga: minskad libido
- Ingen känd frekvens: delirium (inklusive förvirring), hallucination.

#### Centrala och perifera nervsystemet:

- Vanliga:
  - Extrapiramidal tremor
  - Mardrömmar
  - Sömnstörningar
- Mindre vanliga:
  - Perifera sensoriska neuropatier och/eller myopatier (försvinner vanligtvis vid utsättning (se avsnitt 4.4)
  - Yrsel
  - Koordinationssvårigheter
  - Parestesi
- Mycket sällsynta:
  - Benign intrakraniell tryckökning (pseudotumor cerebri)
  - Cerebellär ataxi
  - Huvudvärk.

#### Ögon:

- Mycket vanliga: mikro-avlagringar på hornhinnans främre yta (även kallat cornea verticillata), vanligtvis begränsade till området under pupillen. Dessa kan medföra synstörningar (dimsyn, färgade ringar kring ljuskällor). Avlagringarna består av komplexa lipidavlagringar och försvinner oftast 6-12 månader efter utsättning.
- Mycket sällsynta: optisk neuropati/neurit som kan övergå i blindhet (se avsnitt 4.4).

#### Hjärtat:

- Vanliga: bradykardi, vanligen måttlig.
- Mindre vanliga:
  - Retledningsrubbningar (SA-block, AV-block)
  - Uppträdande av ny eller försämring av befintlig arytm, som ibland kan leda till hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4 och 4.5).
- Mycket sällsynta:
  - Svår bradykardi, sinuserrest som kräver utsättning av amiodaron, speciellt hos patienter med sinusdysfunktion och/eller hos äldre patienter.

- Ingen känd frekvens: torsade de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5). Enstaka fall av kammarflimmer och kammarfladder har rapporterats.

#### Blodkärl:

- Vanliga: minskat blodtryck, vanligen måttligt och övergående. Fall av svår hypotension och kollaps har rapporterats efter överdosering eller för snabb injektion.
- Sällsynta: vaskulit
- Mycket sällsynta: värmevallningar.

#### Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

- Vanliga:
  - hypersensitivitetspneumoni, alveolär pneumoni eller interstitiella lungsjukdomar och fibros, ibland med dödlig utgång (se avsnitt 4.4)
  - pleurit, obliterativ bronkiolit med pneumoni/BOOP
- Mycket sällsynta:
  - svåra andningskomplikationer (akut andnödssyndrom hos vuxna), ibland med dödlig utgång, oftast omedelbart efter en operation; möjlig interaktion med höga syrekoncentrationer kan föreligga (se avsnitt 4.4 och 4.5)
  - bronkospasm och/eller apné hos patienter med svår andningssvikt, och speciellt hos astmapatienter.

#### Magtarmkanalen:

- Mycket vanliga:
  - Illamående, kräkning
  - Smakförändringar i början av behandlingen (medan laddningsdosen ges, försvinner då dosen minskas)
- Mindre vanliga
  - Buksmärta, uppsvälld buk
  - Förstoppning
  - Anorexi
- Ingen känd frekvens: pankreatit/akut pankreatit

#### Lever- och gallvägar:

- Mycket vanliga:
  - Isolerad förhöjning av serumtransaminaser som vanligen är måttlig (1,5 till 3 gånger det normala) i början av behandlingen. Värdena kan normaliseras vid dosreduktion eller till och med spontant.
- Vanliga:
  - Akut leverpåverkan med förhöjda serumtransaminaser och/eller ikterus, inkluderande hepatisk leversvikt, i några fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).
- Mycket sällsynta:
  - Kronisk leversjukdom (i enstaka fall med dödlig utgång), levercirros

#### Hud och subkutan vävnad:

- Mycket vanliga: Fotosensibilisering med ökad benägenhet för solbränna, vilket kan orsaka erytem och hudutslag (se avsnitt 4.4)
- Vanliga:
  - Eksem
  - Långvarig behandling med amiodaron (efter övergång till peroral behandling) kan medföra hyperpigmentering med svart-violett till skiffergrå missfärgning av huden (pseudocyanos), i synnerhet på solexponerade kroppsdelar. Missfärgningen försvinner långsamt inom 1-4 år efter utsättning.
- Mycket sällsynta:
  - Svette
  - Erytem i samband med strålbehandling



- Erythema nodosum
- Exfoliativ dermatit
- Alopeci
- Ingen känd frekvens: Urtikaria, allvarliga hudreaktioner - ibland med dödlig utgång - som toxisk epidermal nekrolis (TEN)/Stevens-Johnsons syndrom (SJS), bullös dermatit och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS).

#### Muskuloskeletala systemet och bindväv

- Vanliga: Muskelsvaghet
- Ingen känd frekvens: Ryggsmärta.

#### Njurar och urinvägar

- Sällsynta: övergående nedsatt njurfunktion.

#### Reproduktionsorgan och bröstkörtel

- Mycket sällsynta:
  - Epididymit
  - Erektill dysfunktion

#### Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället:

- Vanliga: reaktioner på injektionsstället som smärta, erytem, ödem, nekros, extravasation, infiltration, inflammation, induration, tromboflebit, flebit, cellulit, infektion, pigmentförändringar.
- Mindre vanliga: trötthet

#### Undersökningar:

- Mycket sällsynta: förhöjt serumkreatinin

#### Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer:

- Ingen känd frekvens: primär transplantatdysfunktion efter hjärttransplantation (se avsnitt 4.4).

#### Andra möjliga biverkningar:

Överkänslighetsreaktioner mot bensylalkohol kan inträffa i sällsynta fall.

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
 Biverkningsregistret  
 PB 55  
 00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Information saknas avseende överdosering med intravenös amiodaron.

Vid akut överdosering eller för snabb intravenös administrering kan följande observeras: illamående, kräkningar, förstoppning, svettningar, bradykardi, retledningsrubbningar och förlängt QT-intervall. Efter kraftig överdosering kan hypotoni, hjärtblock och torsades de pointes även förväntas. I exceptionella fall kan hypertyreos förekomma. Efter kraftig överdosering måste långtidsövervakning av EKG utföras. Inläggning på intensivvårdsavdelning bör övervägas. Hypotoni kan behandlas med infusionsvätskor eller kärlsammandragande medel. Användning av alfa- eller betaadrenerga medel

och/eller tillfällig artificiell hjärtstimulering kan vara indicerad. Klass IA- och III-antiarytmika bör undvikas eftersom dessa kopplats till förlängning av QT-intervallet och induktion av torsades de pointes. Ytterligare behandling bör vara understödande och symptomatisk. Patienten ska övervakas, och beta-adrenoreceptorstimulerande medel eller glukagon kan ges om bradykardi uppkommer. Spontan övergående attacker av ventrikulär takykardi kan också inträffa. Fall av cirkulationssvikt och leversvikt har rapporterats. Bradykardi som orsakas av amiodaron administrerat som injektion är resistent mot atropin.

På grund av amiodarons farmakokinetik rekommenderas lämplig långtidsövervakning av patienten, särskilt med avseende på hjärtstatus. Varken amiodaron eller dess metaboliter kan avlägsnas genom dialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid hjärtsjukdomar, antiarytmika klass III

ATC-kod: C01BD01

#### Verkningsmekanism:

Amiodaron är ett joderat bensofuranderivat och klassas som ett klass III-antiarytmikum på grund av sin förmåga att förlänga hjärtats aktionspotential i både atriala och ventrikulära myocyter genom blockad av hjärtats K<sup>+</sup>-kanaler (främst den snabba komponenten av den sena återställande K<sup>+</sup>-strömmen, IKr). Därmed förlängs aktionspotentialens refraktärperiod, vilket leder till depression av ektopier och reentryarytmier samt till förlängning av QTc-intervallet i EKG. Amiodaron blockerar dessutom hjärtats Na<sup>+</sup>-flöden (klass I-effekt) och Ca<sup>2+</sup>-flöden (klass IV-effekt). Den senare kan leda till förlångsammad överledning genom sinusknutan och AV-knutan.

Under långtidsadministrering förefaller amiodaron även hämma flödet genom jonkanaler i hjärtmyocyter från det endoplasmatiska nätverket till plasmamembranet, och dessa effekter kan bidra till de kardiotelektrofysiologiska effekterna av amiodaron vid långtidsanvändning.

#### Farmakodynamisk effekt:

Amiodaron är en icke-kompetitiv antagonist vid både  $\beta$ - och  $\alpha$ -receptorer och har därmed hemodynamiska effekter: dilatation av koronarartärer och perifer vasodilatation som leder till sänkning av systemiskt blodtryck. Negativ inotrop, negativ kronotrop och negativ dromotrop effekt förefaller induceras av amiodarons  $\beta$ -blockerande effekter.

Några av amiodarons effekter är jämförbara med hypotyreoos vilket kan bero på blockering av tyroideahormonsyntesen. Amiodaron är en potent hämmare av jodtyronin-5'-monodeiodinasaktivitet (det huvudsakliga T<sub>4</sub>-T<sub>3</sub> konverterande enzymet). Hos råttor har ökning av serumnivåer av tyroideastimulerande hormonet (TSH), tyroxin (T<sub>4</sub>) och revers trijodotyronin (rT<sub>3</sub>) och minskning av serumtrijodotyronin (T<sub>3</sub>) observerats som resultat av hämmad dejodinerings av T<sub>4</sub> till T<sub>3</sub>. Dessa antityroidea effekter hos amiodaron kan bidra till dess hjärtelektrofysiologiska effekter.

Huvudmetaboliten N-desetylamiodaron har hjärtelektrofysiologiska effekter liknande moderssubstansens.

#### Klinisk effekt och säkerhet:

Säkerhet och effekt av intravenöst amiodaron hos patienter med hjärtstillestånd till följd av stötrefraktärt ventrikelflimmer utanför sjukhus har utvärderats i två dubbelblinda studier: ARREST-studien som jämförde amiodaron med placebo, och ALIVE-studien som jämförde amiodaron med lidokain. Det primära effektmåttet i båda studierna var överlevnad vid ankomst till sjukhus.

I ARREST-studien ingick 504 patienter med hjärtstillestånd till följd av ventrikelflimmer utanför sjukhus, eller pulslös ventrikeltakykardi refraktär mot 3 eller fler stötar från en hjärtstartare samt adrenalin. Patienterna behandlades med antingen 300 mg amiodaron utspätt i 20 ml 5% glukos som snabb injektion i en perifer ven (246 patienter) eller placebo (258 patienter). Av de 197 patienterna (39 %) som överlevde transporten till sjukhus ökade amiodaron signifikant chansen till återupplivning och sjukhusinläggning: 44 % i gruppen som behandlades med amiodaron jämfört med 34 % i gruppen som fick placebo (p=0,03). Efter justering för andra oberoende prediktorer var kvoten för överlevnad till sjukhusinläggning 1,6 (95 % konfidensintervall 1,1 till 2,4; p=0,02) i gruppen som fick amiodaron jämfört med placebogruppen. Förekomsten av hypotoni (59 % jämfört med 25 %, p=0,04) och bradykardi (41 % jämfört med 25 %, p=0,004) var högre bland patienter som fick amiodaron än bland patienter som fick placebo.

I ALIVE-studien ingick 347 patienter med ventrikelflimmer refraktärt mot tre stötar från en hjärtstartare, intravenöst adrenalin plus ytterligare en stöt från en hjärtstartare, eller med återkommande ventrikelflimmer efter inledande framgångsrik defibrillering. Patienterna randomiserades till snabb injektion i perifer ven av antingen amiodaron (5 mg/kg uppskattad kroppsvikt utspätt i 30 ml 5% glukos) och lidokain-placebo, eller lidokain (1,5 mg/kg i koncentrationen 10 mg/ml) och amiodaron-placebo innehållande samma spädningsmedel (polysorbat 80). Amiodaron ökade signifikant chansen för återupplivning och sjukhusinläggning: av 347 inkluderade patienter överlevde 22,8 % av de som fick amiodaron (41 av 180 patienter) till sjukhusinläggning jämfört med 12 % av de som fick lidokain (20 av 167 patienter), p=0,009. Efter justering för andra faktorer som påverkar sannolikheten för överlevnad var oddskvoten för överlevnad till sjukhusinläggning 2,49 (95 % konfidensintervall 1,28 till 4,85; p=0,007). Inga skillnader sågs mellan amiodaron- och lidokaingruppen med avseende på andelen patienter som fick atropinbehandling mot bradykardi eller kärlsammandragande behandling med dopamin, eller avseende andelen patienter som fick oblidat lidokain. Andelen patienter som drabbades av hjärtstillestånd efter administrering av den initiala dosen av studieläkemedlet efter defibrilleringschock var signifikant högre i gruppen som fick lidokain (28,9 %) än i gruppen som fick amiodaron (18,4 %), p=0,04.

#### Pediatrik population:

Inga kontrollerade studier med barn har utförts.

I publicerade studier har amiodarons säkerhet utvärderats hos 1118 barnpatienter med olika arytmier. Följande doser användes i kliniska barnstudier:

#### Oralt

- Laddningsdos: 10 till 20 mg/kg/dag under 7 till 10 dagar (eller 500 mg/m<sup>2</sup>/dag uttryckt per kvadratmeter)
- Underhållsdos: Minsta effektiva dos bör användas; i enlighet med individuell respons kan denna variera mellan 5 till 10 mg/kg/dag (eller 250 mg/m<sup>2</sup>/dag uttryckt per kvadratmeter).

#### Intravenöst

- Laddningsdos: 5 mg/kg kroppsvikt under 20 minuter till 2 timmar
- Underhållsdos: 10 till 15 mg/kg/dag från några timmar till flera dagar

Om nödvändigt kan oral behandling initieras samtidigt med den vanliga laddningsdosen.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Farmakokinetiken hos amiodaron är ovanlig och komplex, och är inte helt klarlagd.

#### Intravenös administrering

#### Absorption

Efter injektion inträder maximal effekt efter 15 minuter.

### Distribution

Därefter sker vävnadsdistribution och en snabb minskning av plasmanivåerna inom 4 timmar.

För att uppnå vävnadsmättnad måste behandlingen fortsätta intravenöst eller oralt. Under mättning ackumuleras amiodaron framför allt i fettvävnad, och steady state uppnås inom en till flera månader.

På grund av dessa egenskaper bör den rekommenderade mättnadsdosen ges för att uppnå snabb vävnadsmättnad, vilket är en förutsättning för den terapeutiska effekten. Proteinbindningsgraden för amiodaron är hög (> 95 %).

En studie där såväl friska frivilliga försökspersoner som patienter fick amiodaron intravenöst visade jämförbara distributionsvolymen i de båda grupperna beräknat utifrån en tvåkompartimentmodell. Elimination av amiodaron efter intravenös injektion förefaller vara biexponentiell med en distributionsfas som varar cirka 4 timmar. Den mycket höga distributionsvolymen i kombination med den relativt låga volymen i det centrala kompartimentet tyder på utbredd vävnadsdistribution.

Medelvärdena för distribution av amiodaron efter en intravenös engångsdos (5 mg/kg under 15 minuter) är som följer: central distributionsvolym 0,2 l/kg och vid steady state: 40-84 l/kg. För den aktiva metaboliten är distributionsvolymen vid steady state: 68-168 l/kg.

### Metabolism

Amiodaron metaboliseras huvudsakligen via CYP 3A4 och även via CYP P2C8. Amiodaron och dess metabolit desetylamiodaron uppvisar potential *in vitro* att hämma CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2A6, CYP 2B6 samt CYP 2C8. Amiodaron och desetylamiodaron har också potential att hämma vissa transportörer som t ex P-glykoprotein och organisk katjon-transportör (OCT2). (I en studie visades en 1,1 % ökning av kreatininkoncentrationen; kreatinin är ett OCT2-substrat). *In vivo*-data beskriver interaktioner med CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 och P-glykoprotein-substrat.

Huvudmetaboliten av amiodaron hos människa är desetylamiodaron (DEA). Enzymet som svarar för desetyleringen tros vara cytokrom P450 3A4.

### Elimination

Amiodaronhydroklorid har lång halveringstid som varierar interindividuellt mellan 20 och 100 dagar.

Elimination sker huvudsakligen via levern och gallan. 10 % av substansen eliminerar via njurarna.

På grund av låg elimination via njurarna kan vanliga doser administreras till patienter med njurinsufficiens.

Efter utsättande av amiodaron fortsätter eliminationen under flera månader.

Medelvärdena för elimination av amiodaron efter en intravenös engångsdos (5 mg/kg under 15 minuter) är som följer: clearance: 90-158 ml/tim/kg och  $t_{1/2}$ : 20-47 dagar. För den aktiva metaboliten är clearance: 197-290 ml/tim/kg och  $t_{1/2} = t_{1/2}$  för amiodaron.

En studie där såväl friska frivilliga försökspersoner som patienter fick amiodaron intravenöst visade jämförbart totalt blodclearance i de båda grupperna beräknat utifrån en tvåkompartimentmodell. Elimination av amiodaron efter intravenös injektion förefaller vara biexponentiell. En intravenös bolusinjektion på 400 mg gav en terminal  $T_{1/2}$  på cirka 11 timmar.

Ålder, kön och förändringar i njur- och/eller leverfunktion har ingen påtaglig effekt på farmakokinetiken hos amiodaron och dess aktiva metabolit.

### Pediatrik population

Inga kontrollerade studier med barn har utförts. I de begränsade publicerade data som finns tillgängliga om barnpatienter noterades ingen skillnad jämfört med vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I långtidstoxicitetsstudier har amiodaron orsakat lungskador (fibros och fosfolipidos hos hamster, råtta och hund). Lungtoxicitet tycks främst ha orsakats av fria radikaler och rubbad energibildning i celler. Dessutom orsakar amiodaron leverskada hos råtta, hund, gris och babian. Amiodaron har indirekta effekter på serumlipider med förändrade plasmakoncentrationer av tyreoideahormoner.

Avseende genotoxicitet har *in vitro* Ames test och *in vivo* mikronukleustest på benmärg på mus utförts. Båda studierna gav negativa resultat.

Amiodaronhydroklorid är en höggradigt fototoxisk substans. Det finns belägg för att UV-strålning i närvaro av amiodaronhydroklorid kan orsaka cytotoxiskt aktiva fria radikaler. Detta kan inte bara leda till akuta fototoxiska reaktioner utan också till skador på DNA (fotomutagenicitet) med påföljande fotokarcinogena effekter. Fram till nu har dessa potentiellt allvarliga biverkningar av amiodaronhydroklorid inte undersökts experimentellt. Således är den fotomutagena och fotokarcinogena potentialen hos amiodaronhydroklorid inte känd.

I en 2-årig karcinogenicitetsstudie på råtta orsakade amiodaron follikulära tumörer i sköldkörteln (adenom och/eller karcinom) i ökad omfattning hos båda könen vid kliniskt relevant exponering. Mutagenitetresultatet var negativt, vilket tyder på att en epigen snarare än en genotoxisk mekanism är verksam vid den här typen av tumörinduktion. Inga karcinom observerades hos mössen, men en dosberoende follikulär hyperplasi i sköldkörteln konstaterades. Dessa effekter på sköldkörteln hos råttor och möss beror troligen på hur amiodaron påverkar syntes och/eller frisättning av sköldkörtelhormoner. Dessa fynd har låg relevans för människa.

Reproduktionstoxicitetsstudier på råtta har påvisat risk för negativa effekter på fertilitet och det nyfödda barnets utveckling. Amiodaron var embryotoxiskt men inte teratogent hos råtta och kanin vid kliniskt relevant dosering.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Bensylalkohol

Polysorbat 80

Vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Amiodaron är inte blandbart med koksaltlösning.

Användning av medicinsk utrustning eller hjälpmedel som innehåller plastmaterial som DEHP (di-2-etylhexylftalat) i närvaro av amiodaron, kan leda till att DEHP läcker ut. För att minska patientexponering för DEHP ska färdigspädd amiodaronlösning helst administreras genom infusionsset som inte innehåller DEHP.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år

Efter spädning har kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning påvisats i 3 timmar för koncentrationen 1,2 mg/ml, 48 timmar för koncentrationen 2,4 mg/ml och 15 minuter för koncentrationen 15 mg/ml vid 20-25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel skall produkten användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållanden före administrering användarens ansvar.

#### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvara sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

#### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

10 ml genomskinlig spruta av typ I-glas med kolvstopp i bromobutylgummi och kolvstång i polypropen.

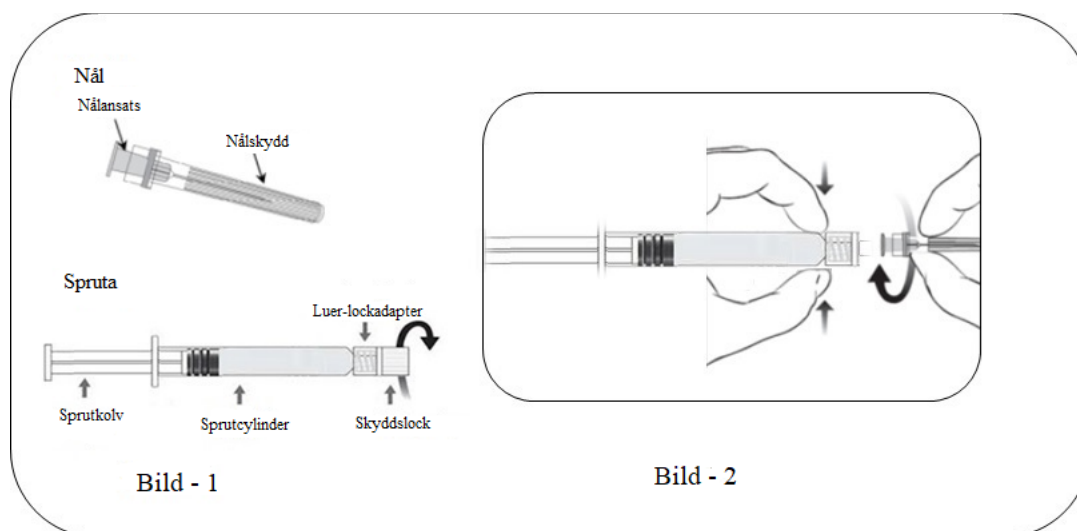
Glassprutan är streckmarkerad per ml upp till 10 ml.

Förpackningsstorlek: 1 spruta

#### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före användning ska det sterila koncentratet inspekteras visuellt för att säkerställa att lösningen är klar och fri från partiklar samt att behållaren inte är skadad. Lösningen ska endast användas om den är klar och färglös till blekgul och behållaren är oskadad och intakt.

#### Anvisningar för hantering och administration



- Skruva loss skyddslocket på sprutan genom att vrida moturs (se bild - 1).
- Anslut nålen till sprutan genom att försiktigt ansluta nålansatsen till luer-lockadaptern och vrida den ett kvarts varv medurs tills du känner att den går i lås (se bild 2).
- Ta försiktigt av nålskyddet genom att dra rakt ut.
- **Späd ytterligare** (se avsnitt 4.2) med 5% glukos enligt anvisningarna för **intravenös injektion**.

Före administrering genom **intravenös infusion måste** Amiodarone Accord 30 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning i spruta **spädas** enligt anvisningar med 5% glukos. En spruta Amiodarone Accord 30 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning spädd enligt rekommendation i 500 ml 5% glukos ger koncentrationen 0,6 mg/ml amiodaronhydroklorid. På grund av lösningens stabilitet ska koncentrationer under 0,6 mg/ml inte användas och inga andra läkemedel får blandas i infusionsvätskan.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Endast för engångsbruk.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200  
3526 KV Utrecht  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

36864

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet:

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

06.04.2022