

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra sisältää 50 mg amiodaronihydrokloridia vastaten 46,9 mg amiodaronia.

Yksi ampulli, joka sisältää 3 ml injektio-/infuusiokonsentraattia, sisältää 150 mg amiodaronihydrokloridia.

Yhden ampullin sisältö laimennettuna suositusten mukaisesti 250 ml:aan 50 mg/ml -glukoosiliuosta sisältää 0,6 mg/ml amiodaronihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan:

1 millilitra lääkevalmistetta sisältää 22,2 mg bentsyylialkoholia.

Yksi 3 ml:n ampulli sisältää 66,6 mg bentsyylialkoholia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, vaaleankeltainen, steriili liuos, jossa ei ole hiukkasia.

pH 3,5–4,5

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Amiodaroni on indisoitu vakavien sydämen rytmihäiriöiden hoitoon, kun muut hoidot eivät tehoa tai ovat vasta-aiheisia:

- eteisperäiset arrytmiat, myös eteislepatus tai eteisvärinä.
- eteiskammiosolmukeperäiset arrytmiat ja eteiskammiosolmukkeen kiertoaktivaatio, joka näkyy esim. Wolff-Parkinson-White -oireyhtymänä.
- hengenvaaralliset kammioarytmiat, kuten jatkuva tai ei-jatkuva kammiotakykardia tai kammiovärinäkohtaukset.

Amiodaron Hameln -valmistetta voidaan käyttää, kun tarvitaan nopeaa vastetta, tai kun anto suun kautta ei ole mahdollista.

Amiodaronihydrokloridia voidaan käyttää ennen sydämen sähköistä rytminsiirtoa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

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

Amiodaronia tulee käyttää vain tiloissa, joissa sydämen toiminnan seuranta, defibrillaatio ja sydämen tahdistus on mahdollista.

Kilpirauhasen toimintatestit tulee tehdä ennen hoidon aloittamista kaikille potilaille tarvittaessa.

#### Annostus

Tavanomainen suositeltu annos on 5 mg kehon painokiloa kohti 20 minuuttia – 2 tuntia kestäväenä infuusiona laskimoon. Valmiste annetaan laimennettuna 250 ml:aan 50 mg/ml -glukoosia. Infuusio toistetaan tarvittaessa antamalla enintään 1200 mg (noin 15 mg kehon painokiloa kohti) 500 ml:ssa 50 mg/ml -glukoosia 24 tuntia kohden, ja infuusionopeutta säädetään kliinisen vasteen perusteella (ks. kohta 4.4).

Äärimmäisissä kliinisissä hätätapauksissa lääkettä voi lääkärin luvalla antaa hitaana laskimoinjektiona. Tällöin valmistetta annetaan 150–300 mg 10–20 ml:ssa 50 mg/ml -glukoosia vähintään 3 minuutin ajan. Tämän jälkeen on pidettävä vähintään 15 minuutin tauko ennen uutta injektiota. Tällä tavoin amiodaronihydrokloridilla hoidettuja potilaita on seurattava huolella esim. tehohoitoyksikössä (ks. kohta 4.4).

#### Siirtyminen laskimonsisäisestä hoidosta suun kautta toteutettavaan hoitoon

Heti kun tyydyttävä hoitovaste on saavutettu, aloitetaan samanaikainen suun kautta annettava amiodaronihoito käyttämällä tavanomaista ylläpitoannosta (ts. 200 mg kolme kertaa päivässä). Tämän jälkeen laskimonsisäinen amiodaronihydrokloridihoido lopetetaan asteittain.

#### Pediatriset potilaat

Amiodaronin turvallisuutta ja tehoa lapsilla ja nuorilla ei ole osoitettu.

Nykyään saatavilla oleva tieto selostetaan kohdissa 5.1 ja 5.2.

Koska Amiodaron Hameln 50 mg/ml injektio/infuusiokonsentraatti, liuosta varten -valmiste sisältää bentsyylialkoholia, sen suonensisäinen anto on vasta-aiheista vastasyntyneille (ks. kohdat 4.3), ja sitä tulee antaa varoen, vauvoille ja alle 3 vuoden ikäisille lapsille (ks. kohta 4.4).

#### Iäkkäät

Kuten kaikille muillekin, iäkkäille potilaille tulisi 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).

#### Kardiopulmonaalinen elvytys

Suosittelava annos defibrillaatioon reagoimattomassa kammiovärinäessä/sykkeettömässä kammio-takykardiassa on 300 mg (tai 5 mg kehon painokiloa kohti) laimennettuna 20 ml:aan 50 mg/ml -glukoosia, joka tulee antaa nopeana injektiona. Lisäannoksena voidaan antaa 150 mg (tai 2,5 mg kehon painokiloa kohti) laskimoon harkinnan mukaan, jos kammiovärinä jatkuu.

Tietoja yhteensopimattomuuksista löytyy kohdasta 6.2.

#### Maksan ja munuaisten vajaatoiminta

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

#### Antotapa

Laskimoon.

Infuusiossa: laimennetaan 50 mg/ml -glukoosiin, ks. myös kohta 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jodille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille. (Yksi

- ampulli sisältää noin 56 mg jodia.)
- Koska Amiodaron Hameln 50 mg/ml injektio/infuusiokonsentraatti, liuosta varten -valmiste sisältää bentsyylialkoholia, sen suonensisäinen anto on vasta-aiheista vastasyntyneille.
  - Vaikea hengitysvajaus, verenkierron kollapsi tai vaikea arteriaalinen hypotensio; hypotensio, sydämen vajaatoiminta ja kardiomyopatia ovat myös vasta-aiheita, jos Amiodaron Hameln -valmistetta annetaan bolusinjektiona.
  - Aiemmat kilpirauhasen toimintahäiriöt (ks. kohta 4.2 ja 4.4).
  - Sinusbradykardia, sinoatriaalin katkos ja sairas sinus -oireyhtymä potilailla, joilla ei ole tahdistinta. Potilaille, joilla on vaikeita johtumishäiriöitä (vaikea eteiskammiokatkos, bifaskikulaarinen tai trifaskikulaarinen katkos) tai sinussolmukkeen sairaus, amiodaronia tulee käyttää vain erikoisyksiköissä tahdistimen kanssa.
  - QT-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö (ks. kohta 4.5).
  - Raskaus ja imetys. Käyttö on sallittu vain erityisissä henkeä uhkaavissa tilanteissa, kuten kohdissa 4.1, 4.4 ja 4.6 on määritelty.

Yllä mainitut vasta-aiheet eivät päde amiodaronin käyttöön defibrillaatioon reagoimattoman kammiovärinän kardiopulmonaalisisissa elvytystilanteissa.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Sisältää bentsyylialkoholia (22,2 mg/ml).

Bentsyylialkoholi voi aiheuttaa myrkytyksiä ja allergisia reaktioita. Tiedossa ei ole bentsyylialkoholin pienin mahdollisesti toksinen annos, jonka kumuloituminen on lisääntynyt riski pienille lapsille. Vastasyntyneillä ja keskosilla on raportoitu kuolemaan johtaneita vakavia haittatapahtumia ja ”gaspingsyndromen” -oireyhtymiä bentsyylialkoholia sisältävien lääkevalmisteiden annon jälkeen (oireyhtymän oireisiin kuuluvat äkillinen hengityksen haukkominen, hypotensio, bradykardia ja kardiiovaskulaarinen kollapsi).

Lääkevalmiste on vasta-aiheinen vastasyntyneillä (ks. kohta 4.3), ja sitä tulee antaa varoen vauvoille ja alle 3 vuoden ikäisille lapsille (ks. kohta 4.2).

Koska bentsyylialkoholi voi läpäistä istukan, sen käytössä on noudatettava erityistä varovaisuutta raskauden aikana (ks. kohta 4.3 ja 4.6).

Suuria bentsyylialkoholimääriä sisältävää lääkettä tulee käyttää varoen ja vain, jos käyttö on välttämätöntä. Tämä koskee erityisesti potilaita, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, ja siten kumuloitumisen ja toksisuuden riski (metabolinen asidoosi).

##### Anto:

Amiodaronihydrokloridia tulee käyttää ainoastaan tehohoitoyksiköissä ja potilaan tilaa on seurattava jatkuvasti (EKG ja verenpaine).

Laskimoinfuusiota on suositettava aina kun se on mahdollista, sillä nopealla laskimonsisäisellä bolusinjektioilla voi olla hemodynaamisia vaikutuksia (ks. kohta 4.8). Kardiiovaskulaarisen kollapsin riski on olemassa liian nopean injektion tai yliannoksen yhteydessä (bradykardiatapauksissa atropiinista on ollut apua). Toistuvat tai jatkuvat infuusiot perifeerisiin laskimoihin voivat aiheuttaa pistoskohdan reaktioita (ks. kohta 4.8). Aina kun toistuvaa tai jatkuvaa infuusiota tarvitaan, suositellaan keskuslaskimokatettrin käyttöä.

Amiodaronia ei tule sekoittaa muiden valmisteiden kanssa samassa ruiskussa eikä sitä saa injektoida muiden valmisteiden kanssa samaan linjaan. Jos hoitoa amiodaronilla jatketaan, se tulee annostella laskimonsisäisenä infuusiona (ks. kohta 4.2).

Amiodaronihydrokloridi-infuusio saattaa pienentää tipan kokoa. Tarvittaessa infuusionopeutta on muutettava.

Anestesia (ks. kohta 4.5): ennen leikkausta anesthesiologille on kerrottava, että potilas saa amiodaronia.

### Sydän:

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on hypotensio, dekompensoitunut kardiomyopatia ja vaikea sydämen vajaatoiminta (ks. myös kohta 4.3).

Amiodaronilla on vähäisiä proarytmisiä vaikutuksia. Uusia rytmihäiriöitä tai hoidettujen rytmihäiriöiden joskus jopa kuolemaan johtanutta pahenemista on raportoitu. On tärkeää, joskin vaikeaa, erottaa, onko kyse lääkkeen tehottomuudesta vai proarytmisestä vaikutuksesta riippumatta siitä, liittyykö tähän oireeseen sydämen toiminnan heikkenemistä. Proarytmisiä vaikutuksia esiintyy yleensä QT-ajan pidentymisen yhteydessä. QT-aikaa voivat pidentää lääkkeiden yhteisvaikutukset ja/tai elektrolyyttihäiriöt (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Huolimatta QT-ajan pidentymisestä amiodaroni aiheuttaa vain harvoin kääntyvien kärkien (torsades de pointes) kammiotakykardiaa.

Liian suuri annostus voi johtaa vaikeaan bradykardiaan ja johtumishäiriöihin sekä idioventrikulaarisen rytmin ilmaantumiseen etenkin iäkkäillä potilailla tai sydänglykosidihoidon aikana. Näissä tapauksissa amiodaronihoito on lopetettava. Tarvittaessa voidaan antaa beeta-adrenostimulantteja tai glukagonia. Koska amiodaronin puoliintumisaika on pitkä, vakavassa ja symptomaattisessa bradykardiassa on harkittava tahdistimen asettamista.

Amiodaronin farmakologisiin vaikutuksiin kuuluvat EKG-muutokset: QT-ajan pidentyminen (liittyy pidentyneeseen repolarisaatiovaiheeseen), jonka yhteydessä voi esiintyä U-aaltoja ja T-aaltomuutoksia. Muutokset eivät kuitenkaan viittaa toksisuuteen.

Vaikea bradykardia ja sydämen johtumishäiriö sofosbuviriin jälkeen  
Hengenvaarallisia bradykardia- ja sydämen johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviriä sisältäviä hoitoja on käytetty yhdessä amiodaronin kanssa.

Bradykardia on yleensä ilmennyt tuntien tai päivien kuluessa, mutta on havaittu tapauksia, joissa oireiden alkamiseen on kulunut pidempi aika aina 2 viikkoon asti HCV-hoidon aloittamisen jälkeen.

Amiodaronia saa käyttää sofosbuviri-hoitoa saavilla potilailla vain silloin, kun potilaat eivät siedä muita rytmihäiriölääkkeitä tai kun ne ovat vasta-aiheisia.

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

Amiodaronin pitkän puoliintumisaajan 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.

Siirteen varhainen toimintahäiriö (PGD) sydämensiirron jälkeen:

Retrospektiivisissä tutkimuksissa amiodaronin käyttöön siirteen saajalla ennen sydämensiirtoa on liittynyt suurentunut PGD-riski.

PGD on sydämensiirron hengenvaarallinen komplikaatio, joka ilmenee vasemman, oikean tai kummankin kammion toimintahäiriönä ensimmäisten 24 tunnin kuluessa elinsiirtoleikkauksen jälkeen, eikä sille ole tunnistettu toissijaista aiheuttajaa (ks. kohta 4.8). Vaikea PGD saattaa olla korjautumaton.

Sydämensiirtoa odottaville potilaille on harkittava vaihtoehtoisen rytmihäiriölääkkeen käyttöä mahdollisimman varhain ennen elinsiirtoa.

#### Yleisanestesia:

Varovaisuutta on noudatettava, kun valmistetta annetaan yleisanestesiapotilaille, tai potilaille, jotka saavat suuren annoksen happihoitoa. Potilailla, jotka ovat saaneet amiodronia yleisanestesiassa, on ilmennyt vaikeita komplikaatioita: atropiiniin reagoimatonta bradykardiaa, hypotensiota, johtumis-häiriöitä ja sydämen minuuttitulavuuden pienenemistä (ks. kohta 4.5).

#### Umpieritys (ks. kohta 4.8):

Amiodaroni saattaa aiheuttaa kilpirauhasen liikatoimintaa erityisesti niille potilaille, joilla on aiemmin todettu kilpirauhasen toimintahäiriöitä, tai jotka käyttävät tai ovat aiemmin käyttäneet suun kautta otettavaa amiodaronia. Ultrasensitiivisen kilpirauhasta stimuloivan hormonin (utTSH) pitoisuus seerumissa on mitattava epäiltäessä kilpirauhasen toimintahäiriötä. Kilpirauhasen toimintatestit tulee tehdä ennen hoidon aloittamista kaikille potilaille tarvittaessa.

Amiodaroni sisältää jodia, joten se voi siis aiheuttaa radiojodin kertymistä. Kilpirauhasen toimintakokeiden (vapaa  $T_3$ , vapaa  $T_4$ , usTSH) tulokset ovat silti tulkittavissa. Amiodaroni estää tyroksiinin ( $T_4$ ) muuttumisen trijodityroniiniksi ( $T_3$ ) perifeerisissä kudoksissa ja voi aiheuttaa yksittäisiä biokemiallisia muutoksia (seerumin vapaan  $T_4$ :n pitoisuuden kasvu vapaan  $T_3$ :n pitoisuuden pienentyessä tai pysyessä normaalinakin) kliinisesti eutyreoottisilla potilailla. Tällaisissa tapauksissa amiodaronihoitoa ei ole syytä lopettaa, ellei kilpirauhas sairaudesta ole kliinistä tai muuta biologista (usTSH) näyttöä.

#### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina (ks. kohta 4.8):

Hengenahdistuksen tai tuottamattoman yskän ilmaantuminen voi liittyä keuhkotoksisuuteen, kuten interstitiaalinen pneumoniitti. Hyvin harvinaisissa tapauksissa laskimonsisäisen amiodaronin on raportoitu aiheuttaneen interstitiaalista pneumoniittia. Jos sitä epäillään, potilaan keuhkot on röntgenkuvattava. Amiodaronihoidon tarve on arvioitava uudelleen, sillä interstitiaalinen pneumoniitti korjaantuu yleensä, jos amiodaronihydrokloridihoito lopetetaan ajoissa. Kortikosteroidihoitoa tulee harkita (ks. kohta 4.8). Kliiniset oireet yleensä lievittyvät muutaman viikon kuluessa, ja tämän jälkeen seuraa hitaammin tapahtuva radiologinen ja keuhkojen toiminnan paraneminen. Joidenkin potilaiden tila voi heikentyä, vaikka amiodaronihydrokloridihoito on lopetettu. Kuolemaan johtaneita toksisia keuhkoreaktioita on raportoitu.

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

#### Maksa ja sappi (ks. kohta 4.8):

Vakavia maksan toiminnan häiriöitä voi esiintyä ensimmäisen 24 tunnin kuluessa amiodaronin laskimoannon jälkeen. Nämä häiriöt saattavat joskus johtaa kuolemaan. Siksi transaminaasien huolellista seuranta suositellaan amiodaronihoidon alusta alkaen.

#### Vaikeat rakkulaiset reaktiot:

Hengenvaaralliset tai jopa kuolemaan johtavat ihoreaktiot: Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) (ks. kohta 4.8). Jos esiintyy SJS:n, TEN:n oireita tai merkkejä (esim. etenevä ihottuma, johon usein liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita), amiodaronihoito on lopetettava välittömästi.

#### Silmäsairaudet (ks. kohta 4.8):

Jos ilmenee näön hämärtymistä tai heikkenemistä, on tehtävä välittömästi täydellinen funduskopian sisältävä silmätutkimus. Optisen neuropatian ja / tai optisen neuritiin ilmeneminen vaatii amiodaronihoidon lopettamista potentiaalisen sokeuden etenemisen vuoksi.

#### Lääkevalmisteiden yhteisvaikutukset (ks. kohta 4.5):

Amiodaronin käyttöä yhdessä seuraavien lääkevalmisteiden kanssa ei suositella: beetasalpaajat, sydämen sykettä hidastavat kalsiuminestäjät (verapamiili, diltiatseemi) ja hypokalemiaa aiheuttavat stimulanttilaksatiivit.

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

Flekainidipitoisuuksien kohoamista plasmassa on raportoitu yhteiskäytössä amiodaronin kanssa. Flekainidiannosta tulee pienentää vastaavasti ja potilasta tarkkailtava huolellisesti.

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

##### Lääkkeet, jotka aiheuttavat kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa ja pidentävät QT-aikaa

Eräitä tärkeitä lääkkeitä, joilla on yhteisvaikutuksia amiodaronin kanssa, ovat varfariini, digoksiini, fenytoiini ja kaikki QT-aikaa pidentävät lääkkeet.

Seuraavien QT-aikaa pidentävien ja sitä kautta mahdollista kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa aiheuttavien lääkkeiden samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3):

- Ryhmän Ia rytmihäiriölääkkeet, esim. kinidiini, prokainamidi ja disopyramidi
- Ryhmän III rytmihäiriölääkkeet, esim. sotaloli ja bretyyli
- Laskimonsisäinen erytromysiini, trimetopriimi-sulfametoksatsolilyhdistelmä tai pentamidiini
- Tietyt psykoosilääkkeet, esim. klooripromatsiini, tioridatsiini, flufenatsiini, pimotsidi, haloperidoli, amisulpridi ja sertindoli
- Litium ja trisykliset masennuslääkkeet, esim. doksepiini, maprotiiliini ja amitriptyliini
- Tietyt antihistamiinit, esim. terfenadiini, astemitsoli ja mitsolastiini
- Malaria-lääkkeet, esim. kiniini, meflokiini, klorokiini ja halofantriini
- Moksifloksasiini.

##### Fluorokinolonit

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

##### Sykettä alentavat lääkkeet, jotka aiheuttavat sydämen automatiikan häiriöitä ja johtumishäiriöitä

Samanaikaista käyttöä seuraavien lääkevalmisteiden kanssa ei suositella:

- Beetasalpaajat ja tietyt kalsiumkanavan estäjät (diltiatseemi, verapamiili), koska ne saattavat voimistaa negatiivisia kronotrooppisia vaikutuksia ja aiheuttaa johtumishäiriöitä.
- Sofosbuviiri: Amiodaronin anto sofosbuviiri-hoito-ohjelman kanssa samanaikaisesti voi johtaa vakavaan oireiseen bradykardiaan. Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, sydämen seuranta suositellaan (ks. kohta 4.4).
- Stimulanttilaksatiivit, koska ne voivat aiheuttaa hypokalemiaa ja suurentaa kääntyvien kärkien kammiotakykardian riskiä. Muuntyyppisiä ulostuslääkkeitä voi käyttää.

Jos samanaikaisesti käytetään seuraavia mahdollisesti hypokalemiaa ja/tai hypomagneemiaa aiheuttavia lääkkeitä, Amiodaron Hameln -valmisteen käyttöä on tarkkaan harkittava:

- diureetit
- systeemiset kortikosteroidit
- tetrakosaktidi
- laskimoon annettava amfoterisiini B.

##### Yleisanestesia

Potentiaalisesti vaikeita komplikaatioita, kuten atropiiniin reagoimatonta bradykardiaa, hypotensiota, johtumishäiriöitä ja sydämen minuuttitilavuuden pienenemistä on raportoitu yleisanestesipotilailta, jotka ovat saaneet amiodaronea (ks. kohta 4.4).

Joitakin hyvin harvinaisia vakavia, joskus kuolemaan johtavia hengitysteiden komplikaatioita (aikuisen akuutti hengitysvajausoireyhtymä) on havaittu, ja niitä esiintyy yleensä heti kirurgisen toimenpiteen jälkeen. Tämä saattaa johtua yhteisvaikutuksesta korkean happipitoisuuden kanssa (ks. kohta 4.4).

#### Amiodaronihydrokloridin 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

Amiodaronihydrokloridin antaminen digoksiinia saavalle potilaalle nostaa plasman digoksiinipitoisuutta ja aiheuttaa korkeaan digoksiinipitoisuuteen liittyviä oireita, joita ovat sydämen automatiikan häiriöt (huomattava bradykardia), synergistinen vaikutus sykkeeseen ja AV-johtumishäiriöt. Potilaan seuranta kliinisin, biologisin ja EKG-tutkimuksin suositellaan sydänglykosidien mahdollisesti aiheuttamien toksisuusoireiden varalta, ja digoksiiniannos on tarvittaessa puolitettava.

#### Dabigatraani

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

#### CYP2C9-substraatit

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

#### Varfariini

Varfariinin annosta on vastaavasti pienennettävä. Protrombiiniajan seuraaminen usein sekä amiodaronihoidon aikana että sen jälkeen on suositeltavaa.

#### Fenytoiini

Fenytoiiniannosta on pienennettävä, jos havaitaan fenytoiinin yliannostusoireita, ja fenytoiinin pitoisuus plasmassa voidaan mitata.

#### CYP2D6-substraatit

##### Flekanidi

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

#### CYP P450 3A4 -substraatit

Amiodaroni estää sytokromi P450-entsyymiä 3A4. Jos amiodaronin kanssa annetaan samanaikaisesti lääkevalmisteita, joiden hajottamiseen tämä entsyymijärjestelmä osallistuu, niiden pitoisuus plasmassa saattaa nousta ja lisätä mahdollisen toksisuuden vaaraa:

- Siklosporiini: amiodaronin ja siklosporiinin yhteiskäytössä plasman siklosporiinipitoisuus saattaa nousta jopa kaksinkertaiseksi. Siklosporiinin annoksen pienentäminen saattaa olla välttämätöntä, jotta plasmapitoisuus pysyy terapeuttisella alueella.
- Statiinit: lihastoksisuuden (esim. rabdomyolyyisin) riski kasvaa, jos amiodaronia annetaan samanaikaisesti statiinien kanssa, jotka metaboloituvat CYP 3A4:n vaikutuksesta (esimerkiksi simvastatiini, atorvastatiini ja lovastatiini). Amiodaronin kanssa on suositeltavaa käyttää statiinia, joka ei metaboloitu CYP 3A4:n vaikutuksesta.
- Muita sytokromi P450 3A4:n hajottamia lääkevalmisteita ovat mm. lidokaiini, takrolimuusi, sildenafili, fentanyl, midatsolaami, triatsolaami, 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 hajoamista ja lisätä altistumista sille. On suositeltavaa välttää CYP 3A4-estäjiä (esim. greippimehu ja tietyt lääkevalmisteet) amiodaronihoidon aikana. Greippimehu estää sytokromi P450 3A4:ää ja saattaa kohottaa amiodaronin pitoisuutta plasmassa. Greippimehua tulee välttää suun kautta annettavan amiodaronihoidon aikana.

### **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, enneaikainen synnytys ja vastasyntyneillä kilpirauhasen vajaatoiminta. Hypotyreoosia, bradykardiaa ja QT-ajan pidentymistä havaittiin noin 10 prosentilla vastasyntyneistä. Yksittäisissä tapauksissa havaittiin kilpirauhasen suurenemista ja sydämen sivuääniä. 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.

#### Imetys

Vaikuttavan aineen ja aktiivisen metaboliitin on osoitettu siirtyvän äidinmaitoon. Jos hoitoa tarvitaan imetysjakson aikana, tai jos amiodaronia on annettu raskauden aikana, imetys tulee lopettaa. Käyttö on sallittu vain kohdassa 4.1, 4.3 ja 4.4 määritellyissä erityisissä henkeä uhkaavissa tilanteissa.

#### Hedelmällisyys

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

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

Amiodaroni saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleisimmät laskimoon annettavan Amiodaron Hameln -valmisteen haittavaikutukset ovat infuusioflebiitti, bradykardia ja hypotensio.

Taulukossa1: Haittavaikutusten esiintymistiheys on ilmoitettu seuraavasti

<b>System organ class database</b>	<b>Hyvin yleinen</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , <1/10)	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , <1/100)	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/1\ 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> (<1/10\ 000)	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<u>Veri ja imukudos</u>						- Amiodaronia saavilla potilailla on havaittu satunnaisissa tapauksissa luuydingranuloomia. Tämän kliininen merkitys on tuntematon - Neutropenia - Agranulosytoosi

<u>System organ class database</u>	<b>Hyvin yleinen</b> (≥ 1/10)	<b>Yleinen</b> (≥ 1/100, <1/10)	<b>Melko harvinainen</b> (≥ 1/1 000, <1/100)	<b>Harvinainen</b> (≥ 1/10 000, <1/1 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<u>Immuunijärjestelmä</u>					-Anafylaktinen sokki.	- Angioneuroottinen ödeema (Quincken ödeema)
<u>Umpieritys</u>					Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityyksen oireyhtymä (SIADH).	- Hypertyreoosi, joskus fataali (ks. kohta 4.4). - Hypotyreoosi.
<u>Psyykkiset häiriöt</u>						Delirium (mukaan lukien sekavuus).
<u>Hermosto</u>		Ekstrapyramidaalinen vapina.	Perifeerinen sensomotorinen neuropatia ja/tai myopatia; vaikutukset ovat yleensä palautuvia, kun lääkkeen käyttö lopetetaan.		- Benigni intrakraniaalinen hypertensio (pseudotumor cerebri). - Päänsärky.	

<b>System organ class database</b>	<b>Hyvin yleinen</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , <1/10)	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , <1/100)	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/1\ 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> (<1/10\ 000)	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<u>Silmät</u>	Mikrokertymiä sarveiskalvon etupuolella esiintyy lähes jokaisella potilaalla. Kertymiä esiintyy yleensä vain pupillin alla olevalla alueella. Niihin voi liittyä värikehä kirkkaassa valossa tai näön hämärtymistä. Mikrokertymät yleensä häviävät 6–12 kuukauden kuluessa amiodaronihydrokloridin lopettamisesta.					Optinen neuropatia/neuriitti, joka voi edetä sokeutumiseen. (ks. kohta 4.4)

<b>System organ class database</b>	<b>Hyvin yleinen</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , <1/10)	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , <1/100)	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/1\ 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> ( $<1/10\ 000$ )	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<u>Sydän</u>		Annosriippuvainen bradykardia.			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vaikea bradykardia (sinussolmukkeen vajaatoiminnassa ja iäkkäillä) tai (vielä harvemmin) sinus pysäys: tämä saattaa vaatia hoidon keskeyttämisen.</li> <li>- Uusien ja olemassa olevien rytmihäiriöiden paheneminen, mistä voi joskus seurata sydänpysähdys (katso myös kohdat 4.4 ja 4.5).</li> <li>- Johtumishäiriöt (sinoatriaalinen katkos, AV-katkos).</li> </ul>	Torsades de pointes (ks. kohta 4.4)

<b>System organ class database</b>	<b>Hyvin yleinen</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100, <1/10$ )	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1000, <1/100$ )	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10000, <1/1000$ )	<b>Hyvin harvinainen</b> ( $<1/10000$ )	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<u>Verisuonisto</u>		Hypotensio ja lyöntitiheyden nousu välittömästi injektion jälkeen. Nämä ovat yleensä voimakkuudeltaan kohtalaisia ja ohimeneviä. Vaikeaa hypotensiota tai sokkia on raportoitu yliannoksen tai liian nopean annon (bolusinjektion) jälkeen.			Kuumat aallot.	
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interstitiaalinen pneumoniitti tai fibroosi, joskus kuolemaan johtava (ks. kohta 4.4).</li> <li>- Akuutti ARDS (aikuisen hengitysvajeoireyhtymä), joka joskus voi johtaa kuolemaan.</li> <li>- Bronkospasmit ja/tai apnea potilailla, joilla on vaikeita hengitysvaikeuksia, erityisesti astmapotilailla.</li> </ul>	
<u>Ruoansulatuselimistö</u>					Pahoinvointi.	Haimatulehdus (akuutti).

<b>System organ class database</b>	<b>Hyvin yleinen</b> ( $\geq 1/10$ )	<b>Yleinen</b> ( $\geq 1/100$ , <1/10)	<b>Melko harvinainen</b> ( $\geq 1/1\ 000$ , <1/100)	<b>Harvinainen</b> ( $\geq 1/10\ 000$ , <1/1\ 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> ( $<1/10\ 000$ )	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<u>Maksa</u> ja <u>sappi</u>					<ul style="list-style-type: none"> <li>- Lievä tai kohtalainen transaminaasiarvon nousu (1,5-3 kertaa normaalia korkeampi) hoidon alussa, mikä on usein ohimenevää ja häviää itsestään annosta pienennettäessä.</li> <li>- Akuutit maksan toimintahäiriöt ja seerumin transaminaasien nousu ja/tai keltaisuus sekä maksan toiminnan pettäminen, joka toisinaan johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).</li> </ul>	
<u>Iho</u> ja <u>ihonalainen kudos</u>		Ekseema.			Hikoilu.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Urtikaria.</li> <li>- Vaikeat ihoreaktiot, kuten toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS), rakkulainen ihottuma ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS).</li> </ul>
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>						Selkäkipu.
<u>Sukupuolieliimet ja rinnat</u>						Libidon heikkeneminen

System organ class database	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, <1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, <1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, <1/1 000)	Hyvin harvinainen (<1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>		Injektio- tai infuusiokohdassa: kipu, eryteema, ödeema, nekroosi, ekstravasaatio, infiltraatio, tulehdus, induraatio, tromboflebiitti, flebiitti, selluliitti, infektio, pigmenttimuutokset.		Apuaineena käytetty bentsyylialkoholi voi aiheuttaa yliherkkyysoireita.		
<u>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</u>						Siirteen varhainen toimintahäiriö sydämensiirron jälkeen (ks. kohta 4.4)

Muutama harvinainen tapaus erilaisia kliinisiä, yliherkkyysoireisiin viittaavia oireita on raportoitu: vaskuliitti, munuaisten toiminnan heikkeneminen ja kreatiniiniarvojen nousu, trombosytopenia, anafylaksia.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-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 ja QT-ajan pidentyminen. Merkittävän yliannoksen jälkeen hypotensio, sydänpysähdys ja kääntyvien kärkien kammiotakykardia ovat myös mahdollisia. Poikkeustapauksissa voi esiintyä hypertyreosia.

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 voivat olla indisoituja. Ryhmien Ia ja III rytmihäiriölääkkeitä tulee välttää, sillä niihin liittyy QT-ajan pidentymistä ja kääntyvien kärkien kammiotakykardiaa. Jatkohoidon tulee olla oireenmukaista ja supportiivista.

Amiodaroni ja sen metaboliitit eivät dialysoitu.

Amiodaronin farmakokinetiikan vuoksi suositellaan potilaan ja erityisesti sydämen riittävää ja pitkäaikaista seuranta.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Sydänlääkkeet, rytmihäiriölääkkeet, ryhmä III  
ATC-koodi: C01BD01

Amiodaroni on diiodattu bentsofuraanijohdannainen ja se on luokiteltu ryhmän III rytmihäiriölääkkeeksi, koska sillä on kyky lisätä sydämen aktiopotentiaalin kestoa sekä eteisen että kammion myosyyteissa salpaamalla sydämen K<sup>+</sup>-kanavat (sekä ”delayed rectifier” K<sup>+</sup>-virtauksen nopeasti aktivoituvia IKr-kanavia). Se siis pidentää aktiopotentiaalin 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.

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

Tämän lisäksi amiodaroni salpaa ei-kilpailevasti sekä beeta- että alfa-adrenergisia reseptoreja, joten sillä on myös hemodynaamisia vaikutuksia: se laajentaa sepelvaltimoita ja ääreisverisuonia ja laskee siten systeemistä verenpainetta. Amiodaronin aikaansaama beetasalpaus aiheuttaa ilmeisesti negatiivisia inotrooppisia, negatiivisia kronotrooppisia ja negatiivisia dromotrooppisia vaikutuksia.

Jotkin amiodaronin vaikutukset muistuttavat hypertyreoosin vaikutuksia, mikä saattaa johtua kilpirauhashormonien synteessin 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.

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

ARREST-tutkimukseen osallistui 504 sairaalahoidon ulkopuolista potilasta, joiden sydän pysähtyi defibrillaatioon 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 50 mg/ml -glukoosia nopeana infektiona perifeeriseen suoneen (246 potilasta) tai plaseboa (259 potilasta). 197 potilaasta (39 %), jotka jäivät eloon sairaalaan tuomisen jälkeen, amiodaroni lisäsi merkittävästi elvytysmahdollisuuksia ja sairaalahoitoon pääsyä: 44 % amiodaronia saavien ryhmässä ja 34 % plasebolla hoidettujen ryhmässä (p=0,03). Kun muut riippumattomat ennustetekijät oli otettu huomioon, eloonjäämisfrekvenssi oli sairaalaan tuotaessa 1,6 (95 % 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 plaseboa saaneiden potilaiden ryhmässä.

ALIVE-tutkimukseen osallistui 347 potilasta, joilla oli kolmeen tai useampaan defibrillaattorin iskuun, adrenaliiniin ja vielä yhteen defibrillaattorin iskuun reagoimaton kammiovärinä tai uusiutuva kammiovärinä ensimmäisen onnistuneen defibrillaation jälkeen. Heille annettiin joko amiodaronia (5 mg/kg) tai lidokaiinia (1,5 mg/kg). Amiodaroni lisäsi merkittävästi elvytyksen ja sairaalaan pääsyn mahdollisuuksia. 22,8 % amiodaronia saavien ryhmästä (41 potilasta 180:stä) vs. 12 % lidokaiinia saavien ryhmästä (20 potilasta 167:stä),  $p=0,009$ . Kun muut eloonjääntä määrittävät tekijät oli otettu huomioon, eloonjäämisfrekvenssi oli sairaalaan tuotaessa 2,49 (95 % luottamusväli, 1,28–4,85;  $p=0,007$ ) amiodaronia saavien ryhmässä verrattuna lidokaiinia saaneiden ryhmään. Niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka jäivät eloon sydänpysähdyksen jälkeen alkuperäisen tutkimuslääkityksen annon jälkeen, defibrillaation 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 suoritettu.

Julkaistuissa tutkimuksissa amiodaronin turvallisuutta arvioitiin 1118 pediatrisella potilaalla, joilla oli erilaisia sydämen rytmihäiriöitä. Seuraavia annoksia on käytetty pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa. Suun kautta

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

Amiodaroni eliminoituu hitaasti ja sillä on voimakas kudosaffiniteetti. Suun kautta annon jälkeen 50 % amiodaronihydrokloridista imeytyy ruuansulatuskanavasta. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 3-7 tunnin kuluttua kerta-annoksen antamisesta. Amiodaronin kerääntyminen sydänlihaskudokseen on tarpeen terapeuttisen tehon saavuttamiseksi. Kyllästysannoksesta riippuen terapeuttista vaikutusta voidaan odottaa muutaman päivän tai kahden viikon kuluessa.

#### Anto laskimoon

Injektion jälkeen maksimiteho saavutetaan 15 minuutin kuluttua. Tämän ajan jälkeen aine jakaantuu kudoksiin ja plasmapitoisuus pienenee nopeasti neljän tunnin kuluessa.

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

Näiden ominaisuuksien vuoksi suositeltu kyllästysannos tulee antaa, jotta kudokset satureituvat nopeasti, mikä on terapeuttisen tehon edellytys.

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

Pääasialliset metaboliareitit 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.

#### Pediatrinen ryhmä:

Pediatrisia kontrolloituja tutkimuksia ei ole suoritettu. Rajoitetusti saatavilla olevissa julkaistuissa tiedoissa pediatrisista potilaista ei ole todettu eroavaisuuksia aikuisiin verrattuna.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuustutkimuksissa amiodaroni aiheuttaa keuhkovaurioita (fibroosia, fosfolipidoosia, hamstereilla, rotilla ja koirilla). Keuhkotoksisuus näyttää johtuvan radikaalien muodostuksesta ja solujen energiantuoton häiriintymisestä. Lisäksi amiodaroni aiheutti rotille maksavaurioita. Genotoksisuutta on tutkittu *in vitro* Ames-kokein ja *in vivo* hiiren luuytimen mikronukleus-kokein. Molempien tutkimusten tulokset olivat negatiivisia.

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 kilpirauhasen johtuvat todennäköisesti amiodaronin vaikutuksista kilpirauhashormonien synteesiin ja/tai vapautumiseen. Näiden löydösten merkitys ihmiselle on vähäinen.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Polysorbaatti 80 (E433)  
Bentsyylialkoholi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Amiodaronihydrokloridi on yhteensopimaton suolaliuoksen kanssa, ja sitä saa antaa vain 50 mg/ml -glukoosiliuokseen laimennettuna.

Amiodaronin yhteydessä muovinpehmentimiä kuten DEHP:tä (di-2-etyyliheksyyliiftalaattia) sisältävät antovälineet saattava aiheuttaa DEHP:n liukenemista liuokseen. Jotta potilas altistuisi DEHP:lle mahdollisimman vähän, laimennetut amiodaroni-infuusiooliuokset tulisi antaa välineillä, jotka eivät sisällä DEHP:tä, esimerkiksi polyolefiinista (PE, PP) tai lasista valmistetuista välineistä. Amiodaroni-infuusion ei saa lisätä mitään muita aineita.

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

### 6.3 Kesto aika

Avaamattomat ampullit: 2 vuotta.

Käyttövalmis liuos:

Kemiallisen ja fysikaalisen käyttöaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25°C:ssa.

Mikrobiologisista syistä käyttövalmis liuos on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen.

Jos käyttövalmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän omalla vastuulla. Ne eivät saisi tavallisesti ylittää 24 tuntia 2–8°C:n lämpötilassa, ellei valmistetta ole laimennettu valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

Pidä ampullit ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.  
Käyttövalmiin liuoksen säilytys, ks. kohta 6.3.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Pakkaukset sisältävät 5 ml kirkkaita lasiampulleja (tyyppi I), joissa on 3 ml steriiliä konsentraattia.

Pakkauskoot:

5, 10 x 5 ml:n ampulli

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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

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

Ennen laskimoinfuusiota Amiodaron Hameln -valmiste on laimennettava ohjeiden mukaisesti 50 mg/ml -glukoosiliuksella. Kun yhden Amiodaron Hameln -ampullin sisältö laimennetaan 250 ml:aan 50 mg/ml -glukoosiliuosta saadaan amiodaronihydrokloridipitoisuus 0,6 mg/ml.

Annetaan 5 mg painokiloa kohden 250 ml:ssa 50 mg/ml -glukoosiliuosta 20 minuutin – 2 tunnin aikana.

Jotta liuos pysyisi stabiilina, älä käytä alle 300 mg/500 ml:n pitoisuuksia, äläkä lisää infuusio-  
nesteeseen muita lääkevalmisteita (ks. kohta 4.2).

Vain kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

25441

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

21.03.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.12.2020