

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.

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 eteiskammiosolmukkeeseen 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 amiodaronihydrokloridihoito 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 Amiodaronin 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

Suositeltava 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 Amiodaronin 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 Amiodaronin hameln -valmistetta annetaan bolusinjektiona.
- Aiemmat kilpirauhasen toimintahäiriöt (ks. kohta 4.2 ja 4.4).
- Sinusbradykardia, sinoatriaalinen katkos ja sairas sinus -oireyhtymä potilailla, joilla ei ole tahdistinta. Potilaille, joilla on vaikeita johtumishäiriöitä (vaikea eteiskammiokatkos, bifaskikulaarinen tai trifaskikulaarinen katkos) tai sinussolmukkeeseen 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 määritetty.

Yllä mainitut vasta-aiheet eivät päde amiodaronin käyttöön defibrillaatioon reagoimattoman kammiovärinän kardiopulmonaalisissa 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 ”gaspingsyndromi” -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 atropiinin 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 keskuslaskimokatetrin 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 anestesiologille on kerrottava, että potilas saa amiodaronia.

Amiodaronin 50 mg/ml injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten -valmisteesta on saatu ilmoituksia kiteytymisestä:

- Tarkasta jokainen ampulli ja sen sisältö kiteytymisen varalta ennen antamista. Liuosta saa käyttää vain, jos se on kirkasta, siinä ei ole hiukkasia ja jos säiliö on vahingoittumaton ja ehjä.
- Harkitse in-line-suodattimien käyttöä ylimääräisenä varotoimenpiteenä.

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 sofosbuvirihoitoa 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 puoliintumisaikan 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 tunnustettu toissijaista aiheuttajaa (ks. kohta 4.8). Vaikea PGD saattaa olla korjautumaton.

Sydämensiirtoa odottaville potilaille on harkittava vaihtoehdoisen 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, johtumishäiriöitä ja sydämen minuuttitilavuuden 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 amiodronia. 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 normaalina) kliinisesti eutyreoottisilla potilailla. Tällaisissa tapauksissa amiodaronihoitoa ei ole syytä lopettaa, ellei kilpirauhassairaudesta 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 tärkeimpiä 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, maprotiliini 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-ohje lman 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 hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä, Amiodaronin 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 seurantaan kliinisin, biologisin ja EKG-tutkimuksin suositellaan sydänglykosidien mahdollisesti aiheuttamien toksisuusoireiden varalta, ja digoksiiniannos on tarvittaessa puolitettava.

Dabigatraani

Amiodaronin ja dabigatranin samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta verenvuotoriskin vuoksi. Dabigatranianannosta 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. rابدomyolyysin) 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, sirolimuusi, 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, ennenaikainen synnytys 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.

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 Amiodaronin hameln -valmisteen haittavaikutukset ovat infuusioflebiitti, bradykardia ja hypotensio.

Taulukossa 1: Haittavaikutusten esiintymistiheys on ilmoitettu seuraavasti

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>Veri ja imukudos</u>						- Amiodaronia saavilla potilailla on havaittu satunnaisissa tapauksissa luuydingranuloomia. Tämän kliininen merkitys on tuntematon - Neutropenia - Agranulosytoosi
<u>Immuunijärjestelmä</u>					-Anafylaktinen sokki.	- Angioneuroottinen ödeema (Quincken ödeema)
<u>Umpieritys</u>					Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH).	- Hypertyreoosi, joskus fataali (ks. kohta 4.4). - Hypotyreoosi.
<u>Psyykkiset häiriöt</u>		Libidon heikkeneminen				- Delirium (mukaan lukien sekavuus) - Hallusinaatiot
<u>Hermosto</u>		Ekstrapyramidaalinen vapina.	Perifeerinen sensomotorinen neuropatia ja/tai		- Benigni intrakraniaalinen hypertensio (pseudotumor cerebri).	

System organ class database	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$)	Hyvin harvinainen ($<1/10\,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
			myopia; vaikutukset ovat yleensä palautuvia, kun lääkkeen käyttö lopetetaan.		- Päänsärky.	
<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 amiodaronihyd- -rokloridin lopettamisesta.					Optinen neuropatia/neuriitti, joka voi edetä sokeutumiseen. (ks. kohta 4.4)
<u>Sydän</u>		Annosriippuvainen bradykardia.			- Vaikea bradykardia (sinussolmukkeiden vajaatoiminnassa ja iäkkäillä) tai (vielä harvemmin) sinus pysäys: tämä saattaa vaatia hoidon keskeyttämisen. - Uusien ja olemassa olevien	Torsades de pointes (ks. kohta 4.4)

System organ class database	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$)	Hyvin harvinainen ($<1/10\,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
					rytmihäiriöiden paheneminen, mistä voi joskus seurata sydänpysähdys (katso myös kohdat 4.4 ja 4.5). - Johtumishäiriöt (sinoatriaalin katkos, AV-katkos).	
<u>Verisuoni</u> <u>sto</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>Hengitys</u> <u>elimet,</u> <u>rintakehä</u> <u>ja</u> <u>välikarsina</u>					- Interstitiaalinen pneumoniitti tai fibroosi, joskus kuolemaan johtava (ks. kohta 4.4). - Akuutti ARDS (aikuisen hengitysvajeoireyhtymä), joka	

System organ class database	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, <1/10)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, <1/100)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, <1/1\,000)	Hyvin harvinainen ($<1/10\,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
					joskus voi johtaa kuolemaan. - Bronkospasmit ja/tai apnea potilailla, joilla on vaikeita hengitysvaikeuksia, erityisesti astmapotilailla.	
<u>Ruoansulatuselimi</u> <u>stö</u>					Pahoinvointi.	Haimatulehdus (akuutti).
<u>Maksa ja sappi</u>					- Lievä tai kohtalainen transaminaasiarvojen nousu (1,5-3 kertaa normaalia korkeampi) hoidon alussa, mikä on usein ohimenevää ja häviää itsestään annosta pienennettäessä. - Akuutit maksan toimintahäiriöt ja seerumin transaminaasien nousu ja/tai keltaisuus sekä maksan toiminnan pettäminen, joka toisinaan johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.4).	
<u>Iho ja ihonalainen kudokset</u>		Ekseema.			Hikoilu.	- Urtikaria. - Vaikeat ihoreaktiot, kuten toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), Stevens–Johnsonin oireyhtymä

System organ class database	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100$, $<1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $<1/100$)	Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $<1/1\,000$)	Hyvin harvinainen ($<1/10\,000$)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
						(SJS), rakkulainen ihottuma ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofilinen oireyhtymä (DRESS).
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>						Selkäkipu.
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>						Libidon heikkeneminen
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>		Injektio- tai infuusiokohtassa: kipu, eryteema, ödeema, nekroosi, ekstravasatio, infiltraatio, tulehdus, induraatio, tromboflebiti, 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-haittasapajon jatkuvan arvioinnin.

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: 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 dialysoidu.

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Amiodaroni on dijdattu bentsofuraanijohdannainen ja se on luokiteltu ryhmän III rytmihäiriölääkkeeksi, koska sillä on kyky lisätä sydämen aktiopotentiaalın kestoja sekä eteisen että kammion myosyyteissa salpaamalla sydämen K⁺-kanavat (sekä ”delayed rectifier” K⁺-virtauksen nopeasti aktivoituvia IKr-kanavia). Se siis pidentää aktiopotentiaalın refraktaarivaihetta, vähentää ektopioita ja kiertoaktivaation aiheuttamia rytmihäiriöitä sekä pidentää QTc-aikaa EKG-tutkimuksessa. Tämän lisäksi amiodaroni salpaa myös Na⁺-virtausta (ryhmän I vaikutus) ja Ca²⁺-virtausta (ryhmän IV vaikutus). Näistä vaikutuksista jälkimmäinen saattaa pidentää johtumisaikaa sinussolmukkeessa ja eteis-kammiosolmukkeessa.

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

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 sydänpysähdysten 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/m²/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/m²/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 kudosaaffiniteetti. 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 saturoituvat 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 pediatriasta potilaista ei ole todettu eroavaisuuksia aikuisiin verrattuna.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Pitkäaikaistoksisuusutkimuksissa 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 kilpirauhaseen 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 liukseen. Jotta potilas altistuisi DEHP:lle mahdollisimman vähän, laimennetut amiodaroni-infuusioliuokset tulisi antaa välineillä, jotka eivät sisällä DEHP:tä, esimerkiksi polyolefinista (PE, PP) tai lasista valmistetuista välineistä. Amiodaroni-infuusioon 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 käytönaikaisen säilyvyyden on osoitettu olevan 24 tuntia 25°C:ssa.

Mikrobiologisista syistä käyttövalmis liuos on käytettävä välittömästi laimentamisen jälkeen.

Jos käyttövalmista liuosta 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 pakkauskoost

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

Pakkauskoost:

5, 10 x 5 ml:n ampulli

Kaikkia pakkauskoostia ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Amiodaronin hameln 50 mg/ml injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten -valmisteesta on saatu ilmoituksia kiteytymisestä. Ennen käyttöä steriili konsentraatti on tarkastettava silmämääräisesti kirkkauden, hiukkasten, värinmuutosten ja pakkauksen eheyden varalta. Käytä liuosta vain, jos se on kirkasta, ja siinä ei ole hiukkasia ja pakkaus on koskematton ja vaurioitumaton. Harkitse in-line-suodattimien käyttöä ylimääräisenä varotoimenpiteenä.

Ennen laskimoinfuusiota Amiodaronin hameln -valmiste on laimennettava ohjeiden mukaisesti 50 mg/ml -glukoosiliuoksella. Kun yhden Amiodaronin 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 infuusionesteeseen 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

24.06.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amiodaron hameln 50 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml Amiodaron hameln innehåller 50 mg amiodaronhydroklorid motsvarande 46,9 mg amiodaron. Varje ampull med 3 ml Amiodaron hameln innehåller 150 mg amiodaronhydroklorid.

Efter spädning en ampull med amiodaronhydroklorid 50 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska enligt rekommendation i 250 ml glukos 50 mg/ml innehåller lösning 0,6 mg/ml amiodaronhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt:

Detta läkemedel innehåller 22,2 mg bensylalkohol i varje ml.

Varje ampull med 3 ml innehåller 66,6 mg bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, blekgul, steril lösning.

pH 3,5–4,5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Amiodaronhydroklorid är indicerad för behandling av allvarliga hjärtarytmier, då andra behandlingar inte är effektiva eller är kontraindicerade:

- förmaksarytmier, inklusive förmaksflimmer och förmaksfladder.
- AV-block och AVNRT (Atrioventricular Nodal Reentry Tachycardia), t.ex. som en manifestation av Wolff-Parkinson-Whites syndrom.
- livshotande kammararytmier, inklusive persisterande eller icke-persisterande kammartakykardi och episoder av kammarflimmer.

Amiodaronhydroklorid 50 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning kan användas då ett snabbt svar krävs eller då peroral administrering inte är möjlig.

Amiodaronhydroklorid kan användas före elkonvertering.

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Amiodaronhydroklorid ska endast användas på platser med tillgång till utrustning för hjärtövervakning, hjärtdefibrillering och hjärtstimulering.

Sköldkörtelfunktionstest ska utföras på alla patienter när så är lämpligt innan behandling inleds.

Dosering

Rekommenderad standarddos är 5 mg/kg kroppsvikt som ges som intravenös infusion över en period på 20 minuter till 2 timmar. Läkemedlet ska administreras utspätt i en lösning med 250 ml glukos 50 mg/ml. Denna kan följas av upprepade infusioner upp till 1 200 mg (cirka 15 mg/kg kroppsvikt) i upp till 500 ml glukos 50 mg/ml per 24 timmar, med en infusionstakt som justeras utifrån klinisk respons (se avsnitt 4.4).

I extremt akuta kliniska situationer kan läkemedlet ges som en långsam intravenös injektion av 150-300 mg i 10-20 ml glukos 50 mg/ml över minst 3 minuter om läkaren anser det lämpligt. Detta bör inte upprepas förrän efter minst 15 minuter. Patienter som behandlas på detta sätt med amiodaronhydroklorid måste övervakas noggrant, t.ex. på intensivvårdsavdelning (se avsnitt 4.4).

Övergång från intravenös till oral behandling

Så snart adekvat respons erhållits bör normal peroral underhållsdos sättas in (d.v.s. 200 mg tre gånger om dagen). Därefter ska intravenös amiodaronhydroklorid fasas ut gradvis.

Barn och ungdomar

Säkerhet och effekt av amiodaron för barn och ungdomar har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2.

På grund av förekomst av bensylalkohol är intravenös Amiodaron hameln kontraindicerat hos nyfödda (se avsnitt 4.3) och ska användas med försiktighet till spädbarn och barn upp till 3 års ålder (se avsnitt 4.4).

Äldre

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

Hjärt-lungräddning

Rekommenderad dos vid ventrikelflimmer/pulslös ventrikeltakykardi som motstår defibrillering är hastig injicering av 300 mg (eller 5 mg/kg kroppsvikt) utspätt i 20 ml glukos 50 mg/ml. Ytterligare 150 mg (eller 2,5 mg/kg kroppsvikt) intravenös dos kan övervägas om ventrikelflimmer kvarstår.

Information om inkompatibiliteter finns i avsnitt 6.2.

Nedsatt lever- och njurfunktion

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

Administreringssätt

Intravenös användning.

Som infusion: Anvisningar om spädning av läkemedlet för administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, jod eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1. (En ampull innehåller cirka 56 mg jod.)
- På grund av att Amiodaron hameln innehåller bensylalkohol är intravenös administration kontraindicerad hos nyfödda.

- Allvarlig andningssvikt, cirkulatorisk kollaps eller allvarlig arteriell hypotoni. När Amiodaron hameln ges som en bolusinjektion är även hypotoni, hjärtsvikt och kardiomyopati kontraindikationer.
- Tecken på eller tidigare sköldkörteldysfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).
- Sinusbradykardi, sinoatriellt hjärtblock och sjuka sinussyndrom hos patienter som inte har pacemaker. Hos patienter med allvarlig retledningsstörning (AV-block av högre grad, bi- eller trifascikulära retledningsrubbningsar) eller sjukdom i sinusknutan ska amiodaron endast användas vid specialiserad avdelning i kombination med en pacemaker.
- Samtidig användning av läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5).
- Graviditet och amning. Användning får endast ske vid särskilda livshotande situationer enligt avsnitt 4.1, 4.4, och 4.6.

Ovanstående kontraindikationer gäller inte vid användning av amiodaronhydroklorid för hjärt-lungräddning vid kammarflimmer som inte svarar på defibrillering.

4.4 Varningar och försiktighet

Innehåller bensylalkohol (22,2 mg/ml).

Bensylalkohol kan orsaka toxiska och allergiska reaktioner.

Minsta mängd bensylalkohol som kan orsaka toxicitet är inte känd med ökad risk för ackumulering hos små barn. Att administrera läkemedel som innehåller bensylalkohol till nyfödda eller för tidigt födda barn har kopplats till allvarliga biverkningar och det dödliga "Gasping Syndrome" (symtomen utgörs av iögonfallande flämtningar/kippande efter andan, hypotension, bradykardi och hjärtstillestånd). Detta läkemedel är kontraindikerat hos nyfödda (se avsnitt 4.3) och ska användas med försiktighet till spädbarn och barn under 3 års ålder (se avsnitt 4.2).

Eftersom bensylalkohol kan passera genom placenta bör detta läkemedel användas med försiktighet vid graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Stora volymer av mediciner som innehåller bensylalkohol ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

Administrering:

Amiodaronhydroklorid bör endast användas på intensivvårdsavdelning under ständig övervakning (EKG samt blodtryck).

Intravenös infusion är att föredra framför intravenös bolus på grund av den hemodynamiska påverkan som ibland uppstår i samband med hastig injektion (se avsnitt 4.8). Cirkulationskollaps kan uppstå vid för hastig administrering eller överdosering (atropin har använts med framgång hos patienter med bradykardi). Upprepad eller fortlöpande infusion via perifera vener kan leda till reaktioner på injektionsstället (se avsnitt 4.8). När behov av upprepad eller fortlöpande infusion förutses rekommenderas administrering via central venkateter.

Amiodaron får inte blandas med andra beredningar i samma spruta och får inte injiceras med andra beredningar i samma linje. Om behandlingen med Amiodaron hameln ska fortsätta ska det ske via intravenös infusion (se avsnitt 4.2).

När amiodaronhydroklorid ges som infusion kan droppstorleken minska och om tillämpligt bör justeringar göras av infusionstakten.

Anestesi (se avsnitt 4.5): Före operation bör anestesiläkare informeras om att patienten tar amiodaron.

Rapporter om kristallisering har tagits emot för Amiodaron hameln 50 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning:

- Kontrollera varje ampull och kontrollera om den innehåller kristallin innehåll före administrering. Lösningen ska endast användas om den är klar, fri från partiklar och om behållaren är oskadad och intakt.

- Överväg att använda inlinefilter som en ytterligare försiktighetsåtgärd.

Hjärtat

Försiktighet bör iakttas hos patienter med hypotension och dekompenenserad kardiomyopati samt svår hjärtsvikt (se även avsnitt 4.3).

Amiodaron har låg proarytmisk effekt. Uppkomst av nya arytmier eller förvärrade behandlade arytmier, ibland med dödlig utgång, har rapporterats. Det är viktigt, men svårt, att skilja på bristande effekt hos preparatet och proarytmisk effekt, oavsett om detta har samband med ett förvärrat kardiellt tillstånd eller ej. Proarytmiska effekter uppstår generellt sett i samband med QT-förlängningsfaktorer som 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.

För hög dos kan leda till svår bradykardi samt till retledningsrubbningar som visar sig som idioventrikulär rytm, särskilt hos äldre patienter eller vid behandling med hjärtglykosid. I dessa fall bör behandling med amiodaronhydroklorid avbrytas. Vid behov kan β -adrenoreceptorstimulerande medel eller glukagon ges. Med amiodarons långa halveringstid i åtanke bör insättning av pacemaker övervägas vid svår, symtomatisk bradykardi.

Amiodarons farmakologiska verkan framkallar EKG-förändringar: QT-förlängning (relaterad till förlängd repolarisation) med möjlig utveckling av U-vågor och deformerade T-vågor. Dessa förändringar är inte i sig tecken på toxicitet.

Allvarlig bradykardi och hjärtblock efter sofosbuvir

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

Bradykardi har i allmänhet inträffat inom några timmar till några dagar men senare fall har oftast observerats upp till två veckor efter påbörjad HCV-behandling.

Amiodaron ska endast användas till patienter som får behandlingar som innehåller sofosbuvir när andra alternativa antiarytmiska behandlingar inte tolereras eller är kontraindikerade.

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

På grund av den långa halveringstiden för amiodaron ska hjärtövervakning som beskrivs ovan även ske för patienter som har avbrutit sin behandling med amiodaron under de senaste månaderna och som ska påbörja behandling som innehåller sofosbuvir.

Alla patienter som använder amiodaron i kombination med sofosbuvir-innehållande behandling ska varnas för symtomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att söka läkarvård omedelbart om de får sådana symtom.

Primär transplantatdysfunktion efter hjärttransplantation:

I retrospektiva studier har användning av amiodaron hos transplantatmottagaren före hjärttransplantation förknippats med en ökad risk för primär transplantatdysfunktion.

Primär transplantatdysfunktion är en livshotande komplikation av hjärttransplantation som uppträder som en vänster-, höger- eller biventrikulär dysfunktion som inträffar under de första 24 timmarna efter transplantatoperationen för vilken det inte finns någon identifierbar sekundär orsak (se avsnitt 4.8). Allvarlig primär transplantatdysfunktion kan vara irreversibel.

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

Allmän anestesi:

Försiktighet rekommenderas hos patienter som genomgår allmänbedövning eller tar emot syrebehandling med hög dos. Potentiellt allvarliga komplikationer har rapporterats hos patienter som behandlas med amiodaron genom generell anestesi: bradykardi som inte svarar mot atropin, hypotoni, överledningsrubbningar, minskad hjärtminutvolym (se avsnitt 4.5).

Endokrina systemet (se avsnitt 4.8)

Amiodaron kan inducera hypertyreodism, särskilt hos patienter med tidigare sköldkörtelsjukdom eller hos patienter som tar/tidigare har tagit peroralt amiodaron. Ultrasensitivt sköldkörtelstimulerande hormon i serum (usTSH) bör mätas vid misstanke om sköldkörtelrubbning. Sköldkörtelfunktionstest ska utföras på alla patienter när så är lämpligt innan behandling inleds.

Amiodaron innehåller jod och kan således påverka radiojodupptag. Funktionstester av sköldkörteln (fritt T3, fritt T4, usTSH) förblir dock tolkningsbara. Amiodaron hämmar perifer omvandling av tyroxin (T4) till trijodtyronin (T3) och kan orsaka isolerade biokemiska förändringar (förhöjd nivå av fritt T4 i serum, något sänkt eller till och med normal nivå av fritt T3) hos kliniskt eutyreoida patienter. I sådana fall finns ingen anledning att avbryta behandling med amiodaron, om inga kliniska eller ytterligare biologiska (usTSH-prov) tecken på sköldkörtelrubbning föreligger.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum (se avsnitt 4.8)

Uppkomsten av dyspné eller icke-produktiv hosta kan vara relaterad till lungtoxicitet såsom interstitiell pneumoni. Mycket sällsynta fall av interstitiell pneumoni har rapporterats vid användning av intravenöst amiodaron. När diagnosen misstänks bör lungröntgen utföras. Amiodaronbehandling bör omvärderas med hänsyn till att interstitiell pneumoni generellt sett är reversibel vid tidig utsättning av amiodaron, och kortikosteroidbehandling bör övervägas (se avsnitt 4.8). Kliniska symtom försvinner oftast inom några veckor, följt av en långsammare radiologisk samt lungfunktionsförbättring. Vissa patienter kan bli sämre trots att behandling med amiodaronhydroklorid avbrutits. Dödliga fall av lungtoxicitet har rapporterats.

Mycket sällsynta fall av svåra andningskomplikationer, ibland dödliga, har observerats, oftast under perioden direkt efter operation (chocklunga, ARDS). Möjlig interaktion med hög syrekoncentration kan föreligga (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Lever och gallvägar (se avsnitt 4.8)

Svår hepatocellulär insufficiens kan uppstå inom de första 24 timmarna av intravenöst amiodaron, och kan ibland vara dödligt. Noggrann övervakning av transaminaser rekommenderas därför så snart amiodaron sätts in.

Svåra bullösa reaktioner:

Livshotande eller till och med dödliga hudreaktioner: Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) (se avsnitt 4.8). Om symtom eller tecken på SJS, TEN (t.ex. progressivt hudutslag ofta med blåsor eller slemhinneskador) förekommer, ska behandlingen med amiodaron avbrytas omedelbart.

Ögon (se avsnitt 4.8):

Om synen blir suddig eller försämras bör oftalmologisk undersökning inkluderande funduskopi snarast utföras. Uppträdande av optikusneuropati och/eller optikusneurit kräver utsättande av amiodaron eftersom tillstånden kan leda till blindhet.

Läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.5)

Samtidig användning av amiodaron och följande preparat rekommenderas ej: betablockerare, hjärtfrekvenssänkande kalciumantagonist (verapamil, diltiazem), tarmirriterande laxermedel som kan orsaka hypokalemi.

Vid fall av hypokalemi bör korrigerande åtgärd vidtas och QT-intervall övervakas. Vid torsade de pointes bör antiarytmika inte ges; hjärtstimulering och intravenöst magnesium kan användas.

Ökade plasmanivåer av flekainid har rapporterats med samtidig administrering av amiodaron. Flekainiddosen bör sänkas i enlighet därmed och patienten övervakas noggrant.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som inducerar torsade de pointes eller förlängning av QT-intervallet

Några av de viktigare preparaten som interagerar med amiodaron är warfarin, digoxin, fenytoin och läkemedel som förlänger QT-intervallet.

Kombinerad behandling med följande preparat som förlänger QT-intervallet är kontraindikerade (se avsnitt 4.3) på grund av den ökade risken för torsade de pointes, t.ex.:

- Klass Ia antiarytmika, t.ex. kinidin, prokainamid, disopyramid;
- Klass III antiarytmika, t.ex. sotalol, bretylium;
- intravenöst erytromycin, trimsulfa eller pentamidininjektion;
- vissa antipsykotika, t.ex. klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisulprid och sertindol;
- litium och tricykliska antidepressiva medel, t.ex. doxepin, maprotilin, amitriptylin;
- vissa antihistaminer, t.ex. terfenadin, astemizol, mizolastin;
- antimalaria, t.ex. kinin, meflokin, klorokin, halofantrin;
- moxifloxacin.

Fluorokinoloner

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

Läkemedel som är hjärtfrekvenssänkande och orsakar automaticitet eller överledningsrubbningar

Kombinerad behandling med följande preparat rekommenderas ej:

- Betablockerare och vissa kalciumantagonister (diltiazem, verapamil), kan orsaka potentiering av negativa kronotropa egenskaper och långsam överledning.
- Sofosbuvir: Samtidig administrering av amiodaron med regimer som innehåller sofosbuvir kan leda till allvarlig symptomatisk bradykardi. Om samtidig användning inte kan undvikas rekommenderas hjärtövervakning (se avsnitt 4.4).
- Tarmirriterande laxermedel som kan orsaka hypokalemi och därmed öka risken för torsade de pointes. Andra typer av laxermedel bör användas.

Kombinerad behandling med följande preparat som också kan orsaka hypokalemi och/eller hypomagnesemi, bör beaktas med försiktighet:

- diuretika,
- systemiska kortikosteroider,
- tetrakosaktid,
- intravenöst amfotericin B.

Allmän anestesi

Potentiellt allvarliga komplikationer såsom bradykardi som inte svarar för atropin, hypotoni, överledningsrubbningar, minskad hjärtminutvolym har rapporterats hos patienter som tar amiodaron som genomgår allmänbedövning (se avsnitt 4.4).

Mycket sällsynta fall av svåra andningskomplikationer (chocklunga, ADRS), ibland med dödlig utgång, har observerats, oftast under perioden direkt efter operation. Möjlig interaktion med hög syrekonzentration kan föreligga (se avsnitt 4.4).

Amiodaronhydroklorids inverkan på andra läkemedel

Amiodaron och/eller dess metabolit desetylamiodaron hämmar CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 samt 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.

Pgp-substrat

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

Digoxin

Att ge en patient som redan får digoxin amiodaronhydroklorid leder till ökad koncentration av digoxin i plasma och därmed sådana symtom och kännetecken som associeras med höga digoxinnivåer; rubbningar av automaticitet (uttalad bradykardi) kan leda till en synergistisk effekt på hjärtfrekvens och atrioventrikulär överledning. Klinisk, biologisk och EKG-övervakning rekommenderas för att kunna iaktta tecken på hjärtglykosidtoxicitet och digoxindosen bör halveras.

Dabigatran

Försiktighet bör iakttas när amiodaron ges tillsammans med dabigatran, med tanke på risken för blödning. Det kan vara nödvändigt att justera dosen av dabigatran i enlighet med dess produktresumé.

CYP2C9-substrat

Amiodaron ökar koncentrationen av CYP 2C9-substrat som perorala antikoagulantia (warfarin) och fenytoin i plasma genom hämning av cytokrom P450 2C9.

Warfarin

Doseringen av warfarin bör minskas. Frekventare övervakning av protrombintid både under och efter amiodaronbehandling rekommenderas.

Fenytoin

Fenytoindosering bör minskas om tecken på överdosering uppträder och plasmanivåer kan mätas.

CYP2D6-substrat

Flekainid

Eftersom flekainid huvudsakligen metaboliseras av CYP 2D6 kan amiodaron genom sin hämmande inverkan på denna isoenzym öka nivåerna av flekainid i plasma. En sänkning av flekainiddosen med 50 % rekommenderas jämte noggrann övervakning av biverkningar hos patienten. Övervakning av flekainidnivåer i plasma rekommenderas starkt.

CYP P450 3A4-substrat

När andra läkemedel ges samtidigt med amiodaron som hämmar CYP 3A4 kan detta leda till högre nivåer av dessas koncentration i plasma, vilket kan öka toxiciteten:

- Cyklosporin: nivåer av cyklosporin i plasma kan öka till så mycket som tvåfaldiga nivåer vid samtidig användning. En minskning av cyklosporindosen kan vara nödvändig för att bibehålla plasmakonzentrationen inom behandlingsintervallet.
- Statiner: risken för muskeltoxicitet (t.ex. rbdomyolys) 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 CYP 3A4.

- Andra läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450 3A4: exempelvis lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin och kolchicin.

Interaktioner med substrat av andra CYP 450 -isoenzymer

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

Andra produkters inverkan på amiodaronhydroklorid

CYP3A4 - och CYP2C8-hämmare kan potentiellt hämma metabolisering av amiodaron och öka dess exponering. Intag av CYP 3A4-hämmare (t.ex. grapefruktjuice och andra läkemedel) bör undvikas vid behandling med amiodaron. Grapefruktjuice hämmar cytokrom P450 3A4 vilket kan öka plasmakoncentrationen av amiodaron. Grapefruktjuice bör undvikas under behandling med peroral amiodaron.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

Utsöndring i bröstmjölk har påvisats för både det aktiva innehållsämnet och för den aktiva metaboliten. Om behandling krävs under amningsperioden eller om amiodaron togs under graviditet bör amning avbrytas. Användningen är endast tillåten i speciella livshotande omständigheter som anges i avsnitt 4.1, 4.3 och 4.4.

Fertilitet

Ökade serumnivåer av luteiniserande hormon (LH) och follikelstimulerande hormon (FSH) sågs hos manliga patienter efter långtidsanvändning vilket antyder testikeldysfunktion.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Amiodaronhydroklorid kan påverka förmågan att köra eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som rapporterats med intravenös amiodaron är flebit vid infusionsstället, bradykardi och hypotoni.

Tabell 1: Biverkningsfrekvenser

Organ-system-	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<u>Blodet och lymf-systemet</u>						-Hos patienter som tar amiodaron har fynd av benmärgsgranulom förekommit. Den kliniska betydelsen av detta är inte känd. - Neutropeni - Agranulocytos
<u>Immun-systemet</u>					Anafylaktisk chock.	Angioneurotiskt ödem (Quinckes ödem)
<u>Endokrina systemet</u>					-Inadekvat ADH-sekretion (SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)	Hyperthyreoidism, ibland fatal (se avsnitt 4.4). Hypothyreoidism
<u>Psykiska störningar</u>		Minskad libido				-Delirium (inklusive förvirring) -Hallucination
<u>Centrala och perifera nerv-systemet</u>		Extra-pyramidal tremor	Perifer sensorisk neuropati och/eller myopati, oftast reversibel vid utsättning av preparatet		Benign intrakraniell tryckökning (pseudotumor cerebri). Huvudvärk	
<u>Ögon</u>	Mikro-avlagringar på hornhinnans främre yta uppträder hos					Optisk neuropati/ neurit, som kan övergå i blindhet (se avsnitt 4.4).

Organ-system-	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, <1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, <1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, <1/1\ 000)	Mycket sällsynta (<1/10\ 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	nästan alla patienter och begränsas vanligtvis till området under pupillen. Dessa kan medföra intryck av färgade ringar eller dimsyn vid bländande ljus. Avlagringarna försvinner oftast inom 6-12 månader efter avslutad behandling med amiodaronhydroklorid.					
<u>Hjärtat</u>		Dosberoende bradykardi			Allvarlig bradykardi (vid dysfunktion i sinusknutan samt hos äldre) eller (mer sällsynt) sinusarrest: detta kan nödvändiggöra utsättning av behandling. Uppträdande av ny eller förvärrande av existerande arytm, som ibland följs av hjärtstillestånd	Torsades de pointes (se avsnitt 4.4)

Organ-system-	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
					d (se avsnitt 4.4 och 4.5). Överlednings-störning (sinoatriellt block, AV-block).	
<u>Blodkärl</u>		Hypotoni och ökad hjärtfrekvens omedelbart efter injektion. Dessa är i allmänhet måttliga och övergående. Kraftigt blodtrycksfall eller chock har rapporterats efter överdosering eller för snabb injektion (bolus-injektion).			Värme-svallningar	
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>					Interstitiell pneumonit eller fibros, ibland dödlig (se avsnitt 4.4). Andnödssyndrom hos vuxna, ibland med dödlig utgång. Bronkospasm och/eller apné hos patienter med allvarliga andningsproblem, särskilt patienter med astma.	
<u>Magtarm-</u>					Illamående	Pankreatit

Organ-system-	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<u>kanalen</u>						(akut)
<u>Lever och gallvägar</u>					En lindrig till måttlig ökning i transaminaserna (1,5 till 3 gånger över det normala) i början av behandlingen. Ökningen är vanligen övergående och värdena normaliseras spontant efter dossänkning. Akut leverfunktions-störning med ökade serum-transaminaserna och/eller gulsot, inklusive leversvikt ibland med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).	
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		Eksem.			Svettning	Urtikaria. Allvarliga hud-reaktioner som toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, bullös dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom

Organ-system-	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, <1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, <1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, <1/1 000)	Mycket sällsynta (<1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
						(DRESS). Ryggsmärtor
<u>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</u>						
Reproduktionssystem och bröststörningar						Minskad libido
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</u>		Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället smärta, erytem, ödem, nekros, extravasering, infiltration, inflammation, induration, tromboflebit, flebit, cellulit, infektion, pigmentförändringar.		Hjälpämnet bensylalkohol kan orsaka överkänslighetsreaktioner.		
<u>Skador, förgiftningar och procedurkomplikationer</u>						Primär transplantatdysfunktion efter hjärttransplantation (se avsnitt 4.4).

Ett fåtal sällsynta fall av olika kliniska symtom som tyder på överkänslighetsreaktioner har rapporterats: vaskulit, nedsatt njurfunktion med förhöjda kreatininnivåer, trombocytopeni, anafylaxi.

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 (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Det finns ingen information avseende överdosering med intravenös amiodaron.

Vid akut överdosering eller för snabb intravenös administrering kan följande observeras: illamående, kräkningar, förstoppning, svettningar, bradykardi 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 eller tillfällig hjärtstimulering kan vara indicerade. Klass IA och III antiarytmika bör undvikas eftersom de associeras med förlängning av QT-intervallet och induktion av torsades de pointes. Ytterligare behandling bör vara understödande och symtomatisk.

Amiodaron och dess metabolit kan inte dialyseras.

På grund av amiodarons farmakokinetik rekommenderas lämplig långtidsövervakning av patienten, särskilt med avseende på hjärtstatus.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid hjärtsjukdomar, antiarytmika klass III
ATC-kod: C01BD01

Amiodaron är ett joderat bensofuranderivat och klassas som ett klass III antiarytmikum på grund av sin förmåga att förlänga hjärtats aktionspotential i både arteriella och ventrikulära myocyter genom blockad av hjärtats K^+ -kanaler (främst den snabba komponenten av den sena återställande K^+ -strömmen, I_{Kr}). 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^+ -flöde (klass I effekt) och Ca^{2+} -flöde (klass IV effekt). Den senare kan leda till förlängsammad överledning genom sinusknutan och AV-knutan.

Under långtidsadministrering tycks amiodaron även hämma flödet genom jonkanaler i hjärtmyocyter från det endoplasmatiske nätverket till plasmamembranet, och dessa effekter kan bidra till kardiotelektrofysiologiska effekter vid långtidsanvändning.

Amiodaron är dessutom en icke-kompetitiv antagonist vid både beta- och alfareceptorer och har därmed hemodynamiska effekter: dilatation av koronarartärer och perifer vasodilatation som leder till reduktion av systemiskt blodtryck. Negativ inotrop, negativ kronotrop och negativ dromotrop effekt tycks induceras av amiodarons betablokerande effekter.

Några av amiodarons effekter är jämförbara med hypotyreos vilket kan bero på blockering av tyroideahormonsyntesen. Amiodaron är en potent hämmare av jodtyronin-5'-monodeiodinasaktivitet (det huvudsakliga T4-T3 konverterande enzymet). Hos råttor har ökning av tyroideastimulerande hormonet (TSH) i serum, tyroxin (T4) och revers trijodotyronin (rT3) och minskning av serumtrijodotyronin (T3) observerats som resultat av hämmad dejodinerings av T4 till T3. Amiodarons antityroidea effekter kan bidra till dess hjärtelektrofysiologiska effekter.

Huvudmetaboliten N-desetylamiodaron har hjärtelektrofysiologiska effekter liknande de för modersubstansen.

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

I ARREST-studien ingick 504 patienter med hjärtstillestånd utanför sjukhus till följd av kammarflimmer, eller pulslös kammartakykardi refraktär mot 3 eller fler stötar från en hjärtstartare samt adrenalin. Patienter gavs antingen 300 mg amiodaron utspätt i 20 ml glukos 50 mg/ml som en snabb injektion i en perifer ven (246 patienter) eller placebo (258 patienter). Av de 197 patienterna (39 %) som överlevde resan till sjukhus minskade amiodaron signifikant risken för 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 indikatorer var kvoten för sjukhusinläggning 1,6 (95 % konfidensintervall, 1,1 till 2,4; $p=0,02$) i gruppen som fick amiodaron jämfört med placebogruppen. Frekvensen för hypotoni (59 % jämfört med 25 %, $p=0,04$) och bradykardi (41 % jämfört med 25 %, $p=0,004$) var högre hos patienter som fick amiodaron än hos patienter som fick placebo.

I ALIVE-studien ingick 347 patienter med kammarflimmer refraktär mot 3 eller fler stötar från en hjärtstartare, adrenalin plus ytterligare en stöt från en hjärtstartare, eller med återkommande kammarflimmer efter inledande framgångsrik defibrillering. Patienterna gavs antingen amiodaron (5 mg/kg) eller lidokain (1,5 mg/kg). Amiodaron ökade signifikant chansen för återupplivning och sjukhusinläggning. 22,8 % i gruppen som fick amiodaron (41 av 180 patienter) jämfört med 12 % i gruppen som fick lidokain (20 av 167 patienter), $p=0,009$). Efter justering för andra faktorer som påverkar överlevnad var kvoten för sjukhusinläggning 2,49 (95 % konfidensintervall, 1,28 till 4,85; $p=0,007$) i gruppen som fick amiodaron jämfört med gruppen som fick lidokain. Andelen patienter som drabbades av hjärtstillestånd efter administrering av den initiala dosen av studieläkemedlet efter defibrillering var signifikant högre i gruppen som fick lidokain (28,9 %) än i gruppen som fick amiodaron (18,4 %), $p=0,04$.

Barn och ungdomar:

Inga kontrollerade studier med barn har gjorts.

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/m²/dag om den uttrycks per kvadratmeter),
- Underhållsdos: Minsta effektiva dosen bör användas; i enlighet med individuell respons kan den variera mellan 5 till 10 mg/kg/dag (eller 250 mg/m²/dag om den uttrycks per kvadratmeter).

Intravenöst

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Amiodaron elimineras långsamt och har en uttalad vävnadsaffinitet.

Resorption av amiodaron i magtarmkanalen efter oral administrering är 50 %. De högsta plasmanivåerna efter en engångsdos uppnås 3-7 timmar efter administrering. Amiodarons ackumulering i myokardiet är avgörande för behandlingseffekten. Beroende på mättnadsdos kan den terapeutiska effekten förväntas efter några dagar och upp till två veckor.

Intravenös administrering

Efter injektion inträder maximal effekt efter 15 minuter. Därefter sker vävnadsdistribution och en snabb minskning av plasmanivåer inom 4 timmar.

För att uppnå vävnadsmättnad måste behandlingen fortsätta intravenöst eller oralt.

Under mättning med amiodaron ackumuleras substansen framför allt i fettvävnad. Steady state uppnås inom efter en till flera månader. På grund av dessa egenskaper bör den rekommenderade mättnadsdosen ges för att uppnå snabb vävnadsmättning vilket är en förutsättning för den terapeutiska effekten.

Amiodaron har en lång halveringstid som varierar mellan 20 och 100 dagar.

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

Barn och ungdomar:

Inga kontrollerade barnstudier har gjorts. 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. Beträffande genotoxicitet har *in vitro* Ames test och *in vivo* mikronukleustest på benmärg på mus utförts. Båda studier gav negativa resultat.

I en 2-årig karcinogenicitetsstudie på råtta orsakade amiodaron en ökning av follikulära tumörer i sköldkörteln (adenom & karcinom) hos båda könen vid kliniskt relevant exponering. Eftersom mutagenitetresultaten var negativa föreslås det att en epigen-, snarare än en genotoxismekanism, står för denna typ av tumörinduktion. Det observerades inte några karcinom i musen, däremot observerades det dosberoende follikulär hyperplasi i sköldkörteln. Dessa effekter på sköldkörteln i möss och råttor beror troligen på amiodarons effekt på syntes och/eller frisättning av köldkörtelhormoner. Resultatens relevans hos människan är låg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80 (E433)

Bensylalkohol

Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Amiodaronhydroklorid är inte blandbar med saltlösning och får endast administreras i glukos 50 mg/ml.

Vid användning av medicinsk utrustning eller hjälpmedel som innehåller plastmaterial såsom DEHP (di-2-etylhexylftalat) i närvaro av amiodaron, kan DEHP läcka ut. För att minska patientexponering för DEHP ska utspädd amiodaronlösning administreras genom infusionsset som inte innehåller DEHP, t.ex. polyolefin (PE, PP) eller glas. Inga andra preparat får blandas med amiodaroninfusioner.

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnade ampuller: 2 år.

Beredda lösningar:

Kemisk och fysikalisk stabilitet efter beredning har visats 24 timmar vid 25 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel bör beredd lösning användas omedelbart.

Om den inte används omedelbart är lagringstider och förhållanden före användning användarens ansvar och skulle normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte utspädning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje kartong innehåller 5 ml glasampuller, typ I, innehållande 3 ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar:

5 & 10 ampuller á 3 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Rapporter om kristallisering har tagits emot för Amiodaron hameln 50 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning. Före användning ska det sterila koncentratet inspekteras visuellt för att säkerställa att lösningen är klar, fri från partiklar, missfärgningar och att behållaren inte är skadad. Lösningen ska endast användas om den är klar fri från partiklar och behållaren är oskadad och intakt. Överväg att använda inlinefilter som en ytterligare försiktighetsåtgärd

Före administrering som en intravenös infusion ska Amiodaron hameln spädas enligt anvisningar med glukos 50 mg/ml. Efter spädning en ampull med amiodaronhydroklorid 50 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska enligt rekommendation i 250 ml glukos 50 mg/ml innehåller lösning 0,6 mg/ml amiodaronhydroklorid.

Administrera 5 mg/kg kroppsvikt i 250 ml glukos 50 mg/ml över 20 minuter till 2 timmar.

På grund av lösningens stabilitet ska koncentrationer under 300 mg/500 ml inte användas och inga andra läkemedel ska blandas i infusionsvätskan (se avsnitt 4.2).

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh

Inselstraße 1

31787 Hameln

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

25441

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

21.03.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

24.06.2022