

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amiokordin, 200 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg amiodaroonvesinikloriidi.

INN. *Amiodaronum*

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks tablett sisaldab 88,4 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Tabletid on valged kuni kergelt kreemikad, ümmargused, kaksikkumerad tabletid, lõhnatud, mille ühel küljel on poolitusjoon.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Algannus (küllastusannus)

Tavaliselt jääb algannus vahemikku 600 mg kuni 1000 mg ööpäevas ning selle annusega võib ravi jätkata 8 kuni 10 päeva jooksul.

Säilitusravi

Kasutatakse vähimat annust, millega konkreetsel patsiendil soovitud ravitulemused saavutatakse.

Tavaline annus on 100 mg kuni 400 mg ööpäevas.

Alternatiivseks annustamiskeemiks on kahekordse tavalise ööpäevase annuse manustamine ülepäeviti. Samuti on võimalik manustada terapeutiline annus ainult viiel päeval nädalas (ravikuuris tehakse sel juhul nädalavahetustel paus). Amiodarooni pikaajalise terapeutilise toime tõttu on see võimalik.

Lapsed

Amiodarooni ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

Olemasolevad andmed on kirjeldatud lõikudes 5.1 ja 5.2.

Manustamisviis

Tabletid tuleb alla neelata tervelt, koos vähese vedelikuga. Tablette võib võtta söögi ajal või pärast sööki, kas üks kord ööpäevas või kaheks-kolmeks väiksemaks annuseks jagatult. Ravimit tuleb võtta regulaarselt ning iga päev ühel ja samal kellaajal. Kui patsiendil jääb üks annus vahele, peab ta selle sisse võtma niipea, kui see on võimalik. Juhul, kui juba on käes peaaegu järgmise annuse manustamise aeg, tuleb patsiendil võtta ainult järgmine ettenähtud annus (annust kahekordistamata).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, joodi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Siinusbradükardia ja sinuatriaalne blokaad.

Siinussõlme sündroom, kui paigaldatud ei ole südamestimulaatorit.

Rasked ülejuhtehäired (kõrge astme AV-blokaad, bifastsikulaarne või trifastsikulaarne Hisi kimbu blokaad), kui paigaldatud ei ole südamestimulaatorit.

Samaaegne ravi preparaatidega, mis võivad põhjustada *torsade de pointes*'i tüüpi rütmihäireid (vt lõik 4.5).

Kilpnäärme funktsioonihäired.

Rasedus, välja arvatud teatud tingimustel (vt lõik 4.6).

Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Südame häired (vt lõik 4.8)

Eakate patsientide ravimisel tuleb bradükardia tekkeohtu tõttu olla ettevaatlik.

Amiodarooni farmakoloogiline toime põhjustab muutusi elektrokardiogrammis (EKG): QT-intervalli pikenemist (repolarisatsioonifaasi pikenemise tõttu) koos võimaliku U-saki tekkimisega. On teatud uute rütmihäirete tekkimisest või arütmia süvenemisest, mõni kord ka letaalsest. On oluline, kuid väga raske eristada, kas see võib olla seotud ravimi proarütmogeense toimega, olla seotud kaasuva südamehaigusega või olla seotud raviefekti puudumisega. Üldiselt on nendest juhtudest seoses amiodarooniga teatatud harvemini kui seoses teiste antiarütmiliste ravimitega ning enamasti ilmnevad need seoses ravimite koostoimetega ja/või elektrolüütide tasakaalu häiretega (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Vaatamata QT-intervalli pikenemisele on amiodaroonil madal torsadogeenne aktiivsus.

Juhul, kui patsiendil tekib sinuatriaalne blokaad, teise või kolmanda astme AV blokaad või bifastsikulaarne sääreblokaad, tuleb ravi katkestada.

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

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

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

Raske bradükardia ja südameblokaad (vt lõik 4.5)

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

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

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

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

Amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu tuleb ülalnimetatud viisil läbi viia südame jälgimine ka nendel

patsientidel, kes on viimase paari kuu jooksul ravi amiodarooniga katkestanud ja on alustamas ravi sofosbuviiri sisaldava raviskeemiga.

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

Hüpertüreos (vt lõik 4.8)

Hüpertüreos võib tekkida amiodaroonravi ajal või mitme kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Arst peab tähelepanu pöörama sellistele kliinilistele ilmingutele nagu kehakaalu langus, asteenia, rahutus, südame löögisageduse kiirenemine, arütmia teke, stenokardia, kongestiivne südamepuudulikkus.

Diagnoosi toetab usTSH taseme langus seerumis, T_3 taseme tõus ja vähenenud TSH vastus türeotropiini vabastavale hormoonile. Tekkida võib ka pöörd- T_3 (rT_3) tõus.

Hüpertüreosi korral tuleb ravi lõpetada. Kliiniline taastumine toimub tavaliselt mõne kuu jooksul, kuigi teatatud on ka rasketest juhtudest, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Kliinilisele taastumisele eelneb kilpnäärme funktsiooni testide väärtuste normaliseerumine.

Raske kilpnäärme üleaktiivsuse korral on kasutatud kilpnäärmetalitlust pärssivaid ravimeid; ravi alguses võib vajalikuks osutuda suurte annuste kasutamine.

Raskemad, kliinilise türeotoksikoosiga kaasuvad juhud ja mõnikord ka surmaga lõppeda võivad juhud nõuavad intensiivravi võtete rakendamist. Ravi tuleb kohandada igale individuaalsele juhule vastavalt: antitüreoidsed ravimid, mis ei pruugi olla alati efektiivsed, kortikosteroidid, beeta-adrenoblokaatorid.

Respiratoorsed häired (vt lõik 4.8)

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

Amiodaroonravi vajadust tuleb uuesti hinnata, kuna interstitsiaalne pneumoniit on üldiselt pärast varajast amiodaroonravi lõpetamist pöörduv.

Enne ravi alustamist tuleb patsiente kliiniliselt hoolikalt hinnata ning kaaluda kopsude röntgenoloogilist uuringut. Ravi ajal, kui kahtlustatakse pulmonaalset toksilisust, tuleb hindamist korrata ja seostada kopsufunktsiooni testimisega, sealhulgas võimaluse korral ülekandefaktori mõõtmisega. Esialgseid radioloogilisi muutusi võib olla raske erisatad kopsude venoosset ummikust. Pulmonaalne toksilisus on üldiselt pärast varajast amiodaroonravi lõppu pöörduv (3...4 nädala jooksul) koos kortikosteroidraviga või ilma. Kliinilised nähud taanduvad tavaliselt mõne nädala jooksul, millele järgneb aeglane radioloogiline kopsufunktsiooni paranemine. Mõnedel patsientidel võib seisund halveneda hoolimata amiodarooni ärajätmisest.

Väga harva on täheldatud tõsiste hingamiskomplikatsioonide esinemist (mis on harva lõppenud surmaga) vahetult pärast operatsiooni (ARDS, kopsuturse); see võib olla ka seotud suurte hapnikukontsentratsioonide toimega.

Silma kahjustused (vt lõik 4.8)

Ähmase nägemise või nägemislanguse tekkimisel tuleb kohe teostada täielik silmade uuring, kaasa arvatud fundoskoopia. Nägemisnärvine neuropaatia ja/või neuriidi ilmnemisel tuleb ravi amiodarooniga lõpetada, sest seisund võib süveneda pimedaks jäämiseni. Ähmase nägemise või nägemislanguse puudumisel on silmade uuring soovitatav teostada kord aastas.

Maksafunktsiooni häired (vt lõik 4.8)

Kohe pärast ravi alustamist ja ravi ajal amiodarooniga on soovitatav jälgida maksafunktsiooni näitajaid (transaminaase). Äge maksafunktsiooni häire (k.a tõsine maksapuudulikkus või maksakahjustus, mõnikord surmaga lõppev) ja krooniline maksafunktsiooni häire võivad esineda nii suukaudsete kui intravenoosete amiodarooni ravimvormide manustamisel, kusjuures intravenoosel manustamisel esimese 24 tunni jooksul. Seetõttu tuleb amiodarooni annust vähendada või ravi lõpetada, kui transaminaaside aktiivsus ületab normvahemiku ülemise piiri vähemalt 3 korda.

Kliinilised tunnused ja bioloogilised muutused kroonilise maksakahjustuse puhul võivad amiodarooni suukaudsel manustamisel olla minimaalsed (maksa suurenemine, transaminaaside aktiivsus kuni 5 korda normaalsest suurem) ja taanduvad tavaliselt pärast ravi lõpetamist, kuid on teatatud ka surmajuhtudest.

Närvisüsteemi häired (vt lõik 4.8)

Amiodaroon võib põhjustada perifeerset sensorimotoorset neuropaatiat ja/või müopaatiat. Mõlemad nimetatud haigusseisundid võivad olla rasked, paranemine toimub tavaliselt mõne kuu jooksul pärast amiodarooni ärajätmist, siiski mõnikord ei ole paranemine täielik.

Rasked villilised reaktsioonid

Eluohhtlikud või isegi surmaga lõppevad nahareaktsioonid Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) (vt lõik 4.8). Kui ilmnevad SJS-i, TEN-i sümptomid või nähud (nt progresseeruv nahalööve, sageli koos villide või limaskesta kahjustusega), tuleb ravi amiodarooniga kohe lõpetada.

Ravimite koostoimed (vt lõik 4.5)

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

Ettevaatusabinõud

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

Naha ja nahaaluskoe kahjustused (vt lõik 4.8)

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

Vajalikud uuringud (vt lõik 4.8)

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

Amiodaroon võib põhjustada hüpötüreooosi või hüpertüreooosi, eriti patsientidel, kelle anamneesis esineb kilpnäärmehaigusi, seetõttu tuleb enne ravi alustamist amiodarooniga teha kliinilised ja bioloogilised (TSH) uuringud. Uuringuid tuleb korrata ravi ajal, kuuekuuliste intervallide järel ning mitme kuu järel pärast ravi lõpetamist.

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

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

Kilpnäärmefunktsiooni häired (vt lõik 4.8)

Amiodaroon sisaldab joodi ja võib seetõttu mõjutada radioaktiivse joodi neeldumist. Kuid kilpnäärmefunktsiooni testid (vaba T_3 , vaba T_4 , usTSH) on tõlgendatavad. Amiodaroon pärsib levotüroksiini (T_4) perifeerset konversiooni trijoodtüroniiniks (T_3) ning võib põhjustada isoleeritud biokeemilisi muutusi (vaba T_4 tõus seerumis, vaba T_3 vähenemine langus või isegi normiväärtused) kliiniliselt eutüreoidsetel patsientidel. Sellistel juhtudel ei ole põhjust amiodaroonravi lõpetada, kui puuduvad kilpnäärmehaiguse kliinilised või muud bioloogilised (usTSH) ilmingud.

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

Anesteesia (vt lõigud 4.5 ja 4.8)

Enne operatsiooni tuleb anestesiooloogi teavitada, et patsient võtab amiodarooni.

Lapsed

Amiodarooni ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud. Seetõttu ei ole amiodarooni kasutamine lastel soovitatav.

Oluline teave mõne koostisosa kohta

Amiokordin sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

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

Torsade de pointes'i teket põhjustavad ravimid

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

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

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

QT-intervalli pikendavad ravimid

Amiodarooni manustamine koos ravimitega, mis teadaolevalt põhjustavad QT-intervalli pikenemist (näiteks klaritromütsiin), peab põhinema võimalike riskide ja kasu hoolikal individuaalsel hindamisel, sest suurenda võib *torsade de pointes*'i tekkerisk (vt lõik 4.4) ning patsiente tuleb jälgida QT-intervalli pikenemise suhtes.

Amiodarooniga ravitavad patsiendid peavad vältima fluorokinolonide kasutamist.

Südame löögisagedust aeglustavad või automatismi või ülejuhtehäireid põhjustavad ravimid

Kombineeritud ravi koos järgmiste ravimitega ei ole soovitatav:

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

Ained, mis võivad põhjustada hüpokaleemiat

Kombineeritud ravi koos järgmiste ravimitega ei ole soovitatav:

- stimuleeriva toimega lahtistid, sest need suurendavad hüpokaleemia tekkeriski, suurendades seeläbi *torsade de pointes*'i riski. Kasutada tuleb teist tüüpi lahtisteid.

Ettevaatlik peab olema kombineeritud ravi korral järgmiste ravimitega, mis võivad samuti põhjustada hüpokaleemiat ja/või hüpomagneseemiat:

- hüpokaleemiat tekitavad diureetikumid (eraldi või kombinatsioonis),

- süsteemsed kortikosteroidid (glüko-, mineralo-), tetrakosaktiid,
- intravenoosne amfoteritsiin B.

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

Üldanesteesia (vt lõigud 4.4 ja 4.8)

Üldanesteesia ajal või suures annuses hapnikravi kasutamisel peab olema ettevaatlik.

Amiodarooni saavatel patsientidel on üldanesteesia ajal kirjeldatud potentsiaalselt raskeid komplikatsioone: bradükardia (mis ei reageeri atropiinile), hüpotensioon, ülejuhtehäired ja südame minutimahu vähenemine.

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

Amiodarooni toime teistele ravimitele

Amiodaroon ja/või selle metaboliit desetylamiidamiodaroon inhibeerivad CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 ja P-glükoproteiini ning võivad suurendada nende substraatide ekspositsiooni.

Amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu võib koostoimeid täheldada mitu kuud pärast amiodarooni kasutamise lõpetamist.

P-gp substraadid

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

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

CYP 2C9 substraadid

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

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

CYP 2D6 substraadid

- *flekainiid*: võimalik on flekainiidi kontsentratsiooni tõus vereplasmas tsütokroom CYP 2D6 inhibeerimise kaudu. Flekainiidi annust tuleb kohandada.

CYP P450 3A4 substraadid

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

- *tsüklosporiin*: tsüklosporiini plasmakontsentratsioon võib kooskasutamisel kahekordistuda. Vajalikuks võib osutada tsüklosporiini annuse vähendamine, et hoida plasmakontsentratsioon terapeutilise vahemiku piires.
- *fentanüül*: kombinatsioonis amiodarooniga võib fentanüüli toime tugevneda, mis võib suurendada fentanüüli toksilisust.

- *statiinid*: lihastoksilisuse (nt rabdomüolüüsi) risk suureneb amiodarooni samaaegsel manustamisel koos CYP 3A4 kaudu metaboliseeruvate statiinidega, nagu simvastatiin, atorvastatiin ja lovastatiin. Koos amiodarooniga on soovitatav kasutada statiini, mis ei metaboliseeru CYP 3A4 kaudu.
- *muud ravimid, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 3A4 kaudu*: sellised ravimid on näiteks lidokaiin, takroliimus, sildenafil, fentanüül, midasolaam, triasolaam, dihidroergotamiin, ergotamiin ja kolhitsiin.

Teiste preparaatide toime amiodaroonile

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

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

Viirusvastased ained

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Amiodarooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Toime tõttu loote kilpnäärmele on amiodaroon raseduse ajal vastunäidustatud, välja arvatud erandjuhtudel.

Kui amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu kaalutakse ravimi kasutamise lõpetamist enne planeeritud rasedust, tuleb kaaluda eluohtlike rütmihäirete taastekke riski ja võimalikku riski lootele.

Imetamine

Amiodaroon eritub märkimisväärses koguses rinnapiima, seetõttu on ravim rinnaga toitvatele emadele vastunäidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amiodaroonist tingitud silma kahjustuste kliiniliste sümptomitega patsientidel võib autojuhtimise ja masinate käsitsemise võime olla häiritud.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on esitatud järgmiste esinemissageduste alusel:

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

Vere- ja lümfisüsteemi häired

Väga harv:

- hemolüütiline aneemia, aplastiline aneemia, trombotsütopeenia.

Teadmata:

- neutropeenia, agranulotsütoos.

Immuunsüsteemi häired

Teadmata:

- angioödeem (Quincke ödeem), anafülaktiline šokk/anafülaktoidne reaktsioon, sealhulgas šokk.

Endokriinsüsteemi häired (vt lõik 4.4)

Sage:

- hüpotüreos, hüpertüreos, mõnikord surmaga lõppev.

Väga harv:

- antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH).

Ainevahetus- ja toitumishäired

Teadmata:

- söögiisu vähenemine.

Psühhiaatrilised häired

Teadmata:

- deliirium (sh segasusseisund), hallutsinatsioonid.

Närvisüsteemi häired

Sage:

- ekstrapüramidaalne treemor, hirmuunenäod, unehäired.

Aeg-ajalt:

- perifeerne sensorimotoorne neuropaatia ja/või müopaatia, mis on pärast ravimi ärajätmist tavaliselt pöörduv (vt lõik 4.4).

Väga harv:

- tserebellaarne ataksia, mis tavaliselt taandub pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist, healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon (*pseudotumor cerebri*), peavalu, vertiigo.

Teadmata:

- parkinsonism, parosmia.

Silma kahjustused

Väga sage:

- võivad tekkida ravimi mikroladestused sarvkesta, mis jäävad tavaliselt pupillialusesse piirkonda. Nendega võib kaasneda värviliste halode nägemine pimestavas valguses või udune nägemine. Sarvkesta mikroladestused koosnevad sinna ladestunud lipiidsetest kompleksidest ja pärast ravi lõpetamist kaovad täielikult. Komplekseid peetakse healoomulisteks ja ravi amiodarooniga ei pea seetõttu katkestama.

Väga harv:

- optilise neuropaatia/neuriidi juhud, mis võivad viia nägemiskaotuseni (vt lõik 4.4).

Südame häired

Sage:

- bradükardia, üldiselt mõõdukas ja annusest sõltuv.

Aeg-ajalt:

- arütmia teke või süvenemine, millele mõnikord järgnevad südameseiskus (vt lõigud 4.4 ja 4.5), ülejuhtehäired (sinuatriaalne blokaad, erineva raskusastmega AV-blokaad) (vt lõik 4.4).

Väga harv:

- väljendunud bradükardia või siinuseseiskus siinussõlme düsfunktsiooniga patsientidel ja/või eakatel patsientidel.

Teadmata:

- *torsade de pointes* (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Vaskulaarsed häired

Väga harv:

- vaskuliit.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Sage:

- pulmonaalne toksilisus (ülitundlikkuspneumoniit, alveolaarne/interstitsiaalne pneumoniit või fibroos, pleuriit, oblitereeriv bronhioliit organiseeruva pneumooniaga), mõnikord surmaga lõppev (vt lõik 4.4).

Väga harv:

- bronhospasm raske hingamispuudulikkusega patsientidel ja eriti astmaga patsientidel, operatsioon (võimalik koostoime kõrge hapniku kontsentratsiooniga) (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

Teadmata:

- kopsu verejooks.

Seedetrakti häired

Väga sage:

- kerged seedehäired (iiveldus, oksendamine, maitsetundlikkuse häired), mis enamasti tekivad annuste suurendamisel ja taanduvad annuste vähendamisel.

Sage:

- kõhukinnisus.

Aeg-ajalt:

- suukuivus.

Teadmata:

- (äge) pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired: (vt lõik 4.4)

Väga sage:

- ravi alguses on esinenud seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist, enamasti isoleeritult ja mõõdukalt (1,5...3 korda normaalsest suurem). Muutus võib normaliseeruda annuste vähendamisel või isegi spontaanselt.

Sage:

- ägedad maksatalitluse häired transaminaaside aktiivsuse tõusuga (koos ikterusega või ilma), ka maksapuudulikkus, mis on mõnikord lõppenud surmaga.

Väga harv:

- kroonilised maksahaigused (pseudo-alkohoolne hepatiit, tsirroos), mis on mõnikord lõppenud letaalselt.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage:

- valgustundlikkus (vt lõik 4.4).

Sage:

- ekseem, tuhmid sinakashallid või sinkjad laigud nahal, kui ravi on kestnud kaua ja on kasutatud suuri annuseid; ravi lõpetamisel kaovad need laigud aeglaselt.

Väga harv:

- nahapunetus kiiritusravi ajal, nahalööbed, enamasti mittespetsiifilised, eksfoliatiivne dermatiit, alopeetsia.

Teadmata:

- urtikaaria, rasked nahareaktsioonid, nt epidermise toksiline nekrolüüs, Stevensi-Johnson'i sündroom, villiline dermatiit, ravimireaktsioon eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS).

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Teadmata:

- luupusesarnane sündroom.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnaäärme häired

Väga harv:

- epididümo-orhiit, impotentsus.

Teadmata:

- libiido vähenemine

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Teadmata:

- granuloom, sealhulgas luuüdi granuloom.

Uuringud

Väga harv:

- kreatiniinisalduse suurenemine.

Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused

Teadmata:

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Sagedased ja tugevamalt väljendunud kõrvaltoimed viitavad tavaliselt üleannustamisele. Enamikul juhtudel piisab ravimi annuste vähendamisest või amiodaroonravi ajutisest katkestamisest ning patsiendi jälgimisest (vererõhk, EKG).

Sümptomid

Suukaudse amiodarooni ägeda üleannustamise kohta on andmeid vähesel hulgal. Kirjeldatud on üksikuid siinusbradükardia, südameblokaadi, ventrikulaarse tahhükardia hoogude, *torsade de pointes*'i, tsirkulatoorse puudulikkuse ja maksakahjustuse juhtusid.

Ravi

Üleannustamise korral peab ravi olema sümptomaatiline, lisaks üldtoetavatele meetmetele võib imendumise vähendamiseks teha maoloputuse. Patsienti tuleb jälgida ja bradükardia tekkimisel võib manustada beeta-adrenostimulaatoreid või glükagooni. Tekkida võivad ka ventrikulaarse tahhükardia spontaanselt taanduvad hood. Amiodarooni farmakokineetika tõttu on soovitatav patsiendi (eriti kardialse seisundi) piisav ja pikaajaline jälgimine. Amiodaroon ja selle metaboliidid ei ole dialüüsitavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antiarütmikum, klass III, ATC-kood: C01BD01.

Toimemehhanism

Amiodaroon blokeerib kaaliumikanaleid, kiireid naatriumkanaleid ning kaltsiumikanaleid, samuti antagoniseerib ta mittekonkureerivalt alfa- ja beeta-adrenergiliste retseptorite stimulatsioonile.

Farmakodünaamilised toimed

Preparaadi farmakoloogiline toime avaldub antiarütmilises ning antiisheemilises toimes.

Antiarütmilised toimed

- Kaaliumikanalite blokeerimise tulemusena pikeneb aktsioonipotentsiaali 3. faas (Vaughan-Williamsi klassifikatsiooni järgi III klassi rütmihäiretevastaste preparaatide tüüpiline toime). Selline aktsioonipotentsiaali kestuse pikenedamine ei mõjuta südame löögisagedust.
- Siinussõlme automatismi vähenemine põhjustab bradükardiat, mis ei reageeri atropiini manustamisele.
- Mittekongreeriv alfa- ja beeta-adrenergiliste toimete inhibeerimine.
- Sinuatriaalse-, atriaalse- ning nodaalise ülejuhtekiiruse aeglustamine.

- Refraktaarperioodi pikenemine ning südamelihase erutuvuse vähenemine atriaalsel, nodaalsel ning ventrikulaarsel tasemel.
- Erutuse ülejuhte aeglustamine ning refraktaarperioodi pikendamine aktsessorsetes atrioventrikulaarsetes ülejuhteteedes.
- Vatsakestevahelisele erutusjuhtele ravimil toimet ei ole.

Isheemiavastased toimed

- Mõõdukas perifeerse resistentsuse vähenemine ning südame löögisageduse aeglustumine, mille tulemusel väheneb südamelihase hapnikutarbimine.
- Mittekongreeriv inhibeeriv toime alfa- ja beeta-adrenergiliste retseptorite stimulatsioonile.
- Koronaararterite verevoolutuse suurenemine otsese toime tõttu müokardi arterite silelihastele.
- Südame väljutusmahu säilitamine aordi siserõhu langetamise ja perifeerse resistentsuse vähendamise kaudu.

Teised toimed

- Vähene negatiivne inotroopne toime.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Viidi läbi metaanalüüs, mis hõlmas 13 randomiseeritud kontrolliga uuringut, mis kaasas 6553 hiljutise müokardiinfarktiga (78%) või kroonilise südamepuudulikkusega (22%) patsienti.

Patsientide keskmine jälgimisaeg varieerus 0,4...2,5 aastani. Keskmine päevane säilitusannus varieerus 200...400 mg-ni.

See metaanalüüs kinnitab märkimisväärset 13%-üldsuremuse langust (CI 95% 0,78...0,99; P=0,030) amiodarooni kasuks ja 29%-list rütmihäiretest tingitud suremuse langust (CI 95% 0,59...0,85; P=0,0003).

Kuigi tulemust tuleb interpreteerida ettevaatusega, võttes arvesse kaasatud uuringute heterogeenset olemust (heterogeensus on seotud peamiselt valitud populatsiooniga, jälgimisaja pikkusega, kasutatud metodoloogiaga ja uuringu tulemustega).

Ravi katkestamise protsent oli kõrgem amiodarooni grupis (41%) kui platseebogrupis (27%). 7% amiodarooniga ravitud patsientidest tekkis hüpotüreoidism vs 1% platseebogrupis.

Hüpertüreoidismi täheldati 1,4% amiodarooni grupi patsientidest vs 0,5% platseebogrupis.

Interstitsiaalne pneumoniit tekkis 1,6% patsientidel, kes said amiodarooni vs 0,5% platseebogrupis.

Lapsed

Kontrollitud uuringuid ei ole lastel läbi viidud.

Avaldatud uuringutes oli amiodarooni ohutust hinnatud 1118 erinevate rütmihäiretega lastel.

Järgnevaid annuseid kasutati laste kliinilistes uuringutes.

Suukaudne

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

Veenisisene

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

Suukaudse ravi vajadusel võib raviga alustada samaaegselt, tavalise algannusega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kuigi amiodarooni farmakokineetilised omadused on dokumenteeritud, ei ole neid siiski lõplikult läbi uuritud, iseäranis ravimi biosaadavuse, vereplasma kontsentratsioonide ning terminaalsete eliminatsioonide poolväärtusaja suuri varieeruvusi erinevate patsientide vahel.

Imendumine

Amiodaroon imendub aeglaselt ning suure varieeruvusega.

Amiodarooni keskmine biosaadavus jääb ligikaudu vahemikku 30...80% (keskmine ligikaudu 50%).

Ravimi maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas kujuneb 3...7 tunni jooksul.

Pikaajalise ravi korral saabub ravimi maksimaalne kontsentratsioon järk-järgult mõne nädala kuni mõne kuu jooksul.

Terapeutilist toimet täheldatakse enamasti 1 nädala möödudes (mõnest päevast kuni kahe nädalani), sõltuvalt algannuse suurusest.

Jaotumine

Tema jaotusruumala on suur (enam kui 66 l/kg, see on rohkem kui 5000 l). Suurem osa amiodaroonist jaotub rasvkudedesse ning hea verevarustusega organitesse, milles leidub rohkelt rasvkude, näiteks kopsudesse, lümfisõlmedesse, südamesse, maksa, pankreasse, neerudesse, lihaskudedesse ning kilpnäärmesse.

Biotransformatsioon

Amiodaroon metaboliseerub peamiselt CYP3A4, aga ka CYP2C8 kaudu. Amiodaroonil ja selle metaboliidil desetüülamiodaroonil on potentsiaal *in vitro* inhibeerida CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 ja CYP 2C8. Amiodaroon ja desetüülamiodaroon võivad inhibeerida ka mõningaid transportereid, nagu P-gp ja orgaaniliste katioonide transporter (OCT2) (üks uuring näitab kreatiini (OCT2 substraat) kontsentratsiooni 1,1% suurenemist). *In vivo* andmed kirjeldavad amiodarooni koostoimeid CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 ja P-gp substraatidega.

Eritumine

Amiodaroon eritub sapi kaudu (roojaga) ning neerude kaudu. Kuna preparaat metaboliseerub peaaegu täielikult, leidub teda uriinis ja roojas väga väikestes kogustes. Kuna renaalne eritumine on peaaegu olematu, ei ole neerupuudulikkusega patsientidel annust kohandada vaja.

Ühekordse annuse manustamisel on eliminatsiooni poolväärtusaeg keskmiselt 3,2...20,7 tundi ja kliirens 0,14 ml/min kuni 0,69 l/min. Pikaajalise manustamise korral on ravimi eliminatsiooni poolväärtusaeg väga pikk, s.t 20...100 päeva. Pärast ravi katkestamist toimub ravimi eliminatsioon veel mitme kuu vältel.

Ravikuuri mõne esimese päeva jooksul toimub preparaadi kumuleerumine organismi. Eliminatsioon ilmneb mõne päeva pärast ning püsiseisundi kontsentratsioon vereplasmas kujuneb järk-järgult mõne nädala kuni mõne kuu jooksul. Ülalkirjeldatud omaduste tõttu tuleb ravi alustada küllastavate algannustega, et saavutada kudedes kiiresti terapeutilise toime avaldumiseks vajalikud ravimi kontsentratsioonid.

Amiodarooni rütmihäiretevastane toime on kliiniliselt täheldatav umbes 7 päeva jooksul ning maksimaalne toimetugevus saabub 15 kuni 30 päeva jooksul.

Pärast ravi katkestamist püsib terapeutiline toime veel 10 päeva kuni ühe kuu jooksul.

Amiodaroon läbib platsentaarbarjääri. Samuti eritub ravim rinnaga toitvate emade rinnapiima.

Hemodialüüsil või peritoneaaldialüüsil amiodaroon ei eritu.

Ravimi molekulist eemaldub osaliselt jood, mis eritub uriini iodiidina; amiodarooni 200 mg päevaannusele vastab 6 mg/24 tunni kohta. Ülejäänud osa molekulist, mis sisaldab veel joodi, eritub pärast metaboliseerumist maksas väljaheitega.

Lapsed

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üksikannuse toksilisuse uuringute andmetel katseloomadel on amiodaroon vähese toksilisusega aine (LD₅₀ ületas 3 g/kg), ent pikaajalisel manustamisel põhjustas ravim maksa- ja kopsukahjustusi. Reproduktiivsusuuringud näitasid viljakuse vähenemist ning embrüotoksiliste toimete olemasolu, kuid teratogeenset toimet ei täheldatud. Amiodaroon läbib platsentaarbarjääri ning eritub rinnapiima. Viiteid amiodarooni mutageensele toimele ei ole esinenud, aga on andmeid, mis viitavad kilpnäärme kasvajate sageduse suurenemisele rottidel pärast ravimi pikaajalist manustamist. 2-aastases

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat
Maisitärklis
Povidoon
Kolloidne ränidioksiid
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Al- ja PVC-fooliumist blisterpakend. 60 tabletti pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

438904

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.03.2004
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

August 2020