

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Cordarone 200 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 200 mg amiodaroonvesinikkloriidi.

INN. *Amiodaronum*

Ravim sisaldab abiaina laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Valged poolitusjoonega tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Algannus.

Esialgu manustatakse 600 mg ööpäevas 8...10 päeva vältel.

Säilitusannus.

Säilitusravis tuleb kasutada minimaalseid efektiivseid annuseid. Individuaalsest reaktsioonist lähtudes võib see olla 100 mg päevas kuni 400 mg päevas. Cordarone'i võib manustada ka ülepäeva (200 mg iga 2 päeva järel). Soovitatakse teha ka ravipause (2 päeva nädalas ravimit mitte manustada); Cordarone'i pikaajalise terapeutilise toime tõttu on see võimalik.

Lapsed.

Amiodarooni ohutust ja efektiivsust ei ole lastel uuritud.

Olemasolevad andmed on kirjeldatud lõigus 5.1 ja 5.2.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või joodi või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes.
- Siinusbradükardia ja sinuatriaalne blokaad.
- Siinussõlme nõrkuse sündroom, kui ei kasutata südamestimulaatorit (oht siinussõlmeseiskusele)
- Kõrgastmeline atriuventrikulaarne või Hisi kimbu blokaad, kui ei kasutata südamestimulaatorit.
- Kombineeritud teraapia koos ravimitega, mis võivad põhjustada torsades de pointes' tüüpi südame rütmihäiret (vt lõik 4.5).
- Kilpnäärme talitlushäired.
- Rasedus, v.a teatud tingimustel (vt lõik 4.6)
- Imetamine (vt lõik 4.6)

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Erihoiatused

Südame häired (vt lõik 4.8):

Amiodaroon põhjustab muutusi EKG-s: QT-intervall pikeneb (repolarisatsioon pikeneb), millega võib kaasneda U-laine teke; nende muutuste põhjuseks on ravimi farmakoloogiline toime ning see ei ole seotud toksilisusega.

Eakamatel patsientidel võib südame löögisagedus väheneda tavalisest enam.

Ravi ajal tekkida võiv II ja III astme AV-blokaad, sinuatriaalne blokaad või bifastsikulaarne Hisi kimbu blokaad nõuab ravi katkestamist.

On teatatud uute rütmihäirete tekkimisest või arütmia süvenemisest, mõnikord ka letaalsest. On oluline, kuid väga raske eristada, kas see võib olla seotud ravimi proarütmogeense toimega, olla seotud kaasuva kardialse seisundiga või olla seotud raviefekti puudumisega. Üldiselt on nendest juhtudest seoses Cordarone'iga teatatud harvemini kui seoses teiste antiarütmiliste ravimitega ning enamasti ilmnevad need seoses QT intervalli pikendavate ravimite koostoimetega ja/või elektrolüütide tasakaalu häiretega (vt lõik 4.5 ja 4.8). Vaatamata QT intervalli pikenemisele on amiodaroonil madal torsadogeenne aktiivsus.

Hüpertüreoidism (vt lõik 4.8):

Hüpertüreoidism võib tekkida ravi ajal või mõned kuud pärast ravi lõppu. Peab olema väga tähelepanelik isegi minimaalste kliiniliste tunnuste suhtes (kehakaalu langus, arütmia tekkimine, stenokardia, omandatud südamepuudulikkus). Diagnoosi toetab TSH (türotropiin) kontsentratsiooni selge alanemine seerumis: amiodaroonravi tuleb ära jätta. Taastumine toimub tavaliselt paari kuu jooksul pärast ravi lõppu, kliiniline taastumine väljendub kilpnäärmefunktsiooni normaliseerumises. Raskemad, kliinilise türeotoksikoosiga kaasuvad juhud ja mõnikord ka surmaga lõppeda võivad juhud, nõuavad intensiivravi võtete rakendamist. Ravi tuleb kohaldada igale individuaalsele juhule vastavalt: anti-türeoidsed ravimid, mis ei pruugi olla alati efektiivsed, kortikosteroidid, beeta-adrenoblokaatorid.

Respiratoorsed häired (vt lõik 4.8):

Düspnoe või ebaproduktiivse köha teke võib olla seotud pulmonaalse toksilisusega (alveolaarne/interstitiaalne pneumoniit või fibroos, pleuriit, oblitereeruv bronhioliit, mis muutub pneumooniaks/BOOP), mis mõnikord lõpeb surmaga. Kopsude röntgenoloogilist uuringut peab teostama kõikidele patsientidele, kellel tekib düspnoe, vaatamata sellele, kas ta tekib isoleeritult või kulgeb üldstaatus halvenemise foonil (väsimus, kehakaalu langus, palavik).

Kopsunähud on üldiselt pärast varajast amiodaroonravi lõppu pöörduvad. Kliinilised nähud taanduvad tavaliselt 3...4 nädala jooksul, millele järgneb aeglane radioloogiline kopsufunktsiooni paranemine (mitmeid kuid). Seetõttu tuleb amiodaroonravi vajalikkust veelkord kaaluda ning määrata kortikosteroide.

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. Enne operatsiooni tuleb anestezioloogi informeerida sellest, et patsient kasutab amiodarooni.

Maksafunktsiooni häired (vt lõik 4.8):

Kohe pärast ravi alustamist ja ravi ajal amiodarooniga on soovitatav jälgida maksafunktsiooni näitajaid (transaminaase).

Äge maksatalitluse häire (k.a tõsine maksapuudulikkus või maksakahjustus, mõnikord surmaga lõppev) ja krooniline maksatalitluse häire võivad esineda nii suukaudsete kui intravenoossete amiodarooni ravimvormide manustamisel, kusjuures intravenoosel manustamisel esimese 24 tunni jooksul. Seetõttu tuleb amiodarooni annust vähendada või ravi lõpetada, kui transaminaaside aktiivsus on üle kolme korra normaalsest suurem.

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 lõppu, kuid on teatatud ka surmajuhtudest.

Neuroloogilised (vt lõik 4.8):

Võib tekkida perifeerne neuropaatia ja/või müopaatia, mis ravi katkestamisel on tavaliselt pöörduv. Taastumine ei pruugi alati olla täielik.

Oftalmoloogilised häired (vt lõik 4.8):

Kui nägemine ähmastub või väheneb, on vajalik oftalmoloogiline läbivaatus, k.a fundoskoopia. Nägemisnärvi neuropaatia/neuriidi tekkimisel tuleb ravi amiodarooniga katkestada, kuna nägemisnärvi neuropaatia võib viia nägemise kaotuseni.

Masked villilised reaktsioonid

Stevensi-Johnson'i sündroomi eluohtlikud või surmaga lõppenud nahareaktsioonid, epidermaalne toksiline nekrolüüs (vt lõik 4.8). Kui ilmnevad Stevensi-Johnson'i sündroomi või epidermise toksilise nekrolüüsi (nt progresseeruv nahalööve, mis on sageli koos villide või limaskesta kahjustusega) sümptomid või tunnused, tuleb viivitamatult lõpetada ravi amiodarooniga.

Ravimite koostoimed (vt lõik 4.5)

Ei ole soovitatav kombineeritud ravi koos beeta-adrenoblokaatoritega, südame automatismile mõjuvate kaltsiumikanalite blokaatoritega (verapamiil, diltiaseem), stimuleerivate lahtistitega, mis võivad tekitada 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.

Patsiente tuleb hoiatada, et nad väldiksid otsese päikese käes viibimist või kasutaksid ravi ajal kaitsevahendeid (vt lõik 4.8). Fotosensitiivsus võib püsida mitu kuud pärast ravi lõppu. Enamusel juhtudest piirduvad sümptomid päikesega kokku puutunud naha kiheluse, põletuse ja erüteemiga, kuid on esinenud ka villidega kulgevaid raskeid fototoksilisi reaktsioone (vt lõik 4.8).

Vajalikud uuringud (vt lõik 4.8):

Enne ravi algust on soovitatav teha EKG ja määrata seerumi kaaliumitase.

Kogu ravi ajal on soovitatav määrata maksafunktsiooni näitajaid (transaminaase) ja EKG.

Amiodaroon võib põhjustada muutusi kilpnäärmefunktsioonis (vt lõik 4.8). Kõikidel patsientidel on enne ravi algust soovitatav määrata TSH väärtus, ning seejärel korrata seda regulaarselt ravi ajal ja mõned kuud pärast ravi lõppu. TSH väärtust tuleb määrata ka siis, kui ilmnevad kilpnäärmefunktsioonihäirete nähud (vt lõik 4.8).

Eriti antiarütmiliste ravimite pideva kasutamise kontekstis on teatatud ventrikulaarse defibrillatsiooni ja/või südame tehisrütmuri või implanteeritava südame defibrillaatori erutuslääve 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 selle tulemusel võivad tekkida muutused mõnede kilpnäärmefunktsioonide uuringute tulemustes (uuringud radioaktiivse joodiga). Tuleb tugineda järgmistele kilpnäärmefunktsiooni näitajatele (T3, T4, TSH).

Vastavalt amiodarooni keemilisele struktuurile on tavalised isoleeritud biokeemilised muutused (T4 kontsentratsiooni suurenemine seerumis, T3 normaalne või veidi vähenenud). Nendel juhtudel, kui kilpnäärme talitlushäirete kliinilised tunnused puuduvad, ei ole vaja ravi katkestada.

Hüpotüreoidismi peab kahtlustama, kui tekkivad järgmised kliinilised tunnused: kaalus juurdevõtmine, külmataundlikkus, aktiivsuse vähenemine, bradükardia. Diagnoosi toetab TSH (türotropiin) kontsentratsiooni selge suurenemine seerumis. Eütüreoidism saavutatakse enamasti 1...3 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist. Eluohtlikes situatsioonides võib amiodaroonravi jätkata, kuid lisada täiendavalt L-türoksiini. L-türoksiini annuste kindlaksmääramisel lähtuda TSH kontsentratsioonist.

Lapsed:

Amiodarooni kasutamise ohutust ja efektiivsust ei ole selles patsientide grupis uuritud.

Seoses sellega ei ole amiodarooni kasutamine lastel soovitatav.

Anesteesia (vt lõik 4.5 ja 4.8):

Enne operatsiooni tuleb anesthesioloogi informeerida sellest, et patsient kasutab amiodarooni.

Galaktoositalumatust, laktaasipuudulikkust, glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni

Ravim sisaldab laktoosi. Patsiendid, kes põevad harvaesinevat pärilikku galaktoositalumatust, laktaasipuudulikkust või glükoosi-galaktoosi malabsorptsiooni ei tohiks seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Farmakodünaamilised koostoimed

Torsades de pointes 't või QT intervalli pikenemist esile kutsuvad ravimid

- *Torsades de pointes* 't esile kutsuvad ravimid

Vastunäidustatud on kombineeritud samaaegne ravi koos järgmiste preparaatidega, mis võivad põhjustada *torsades de pointes* tüüpi südame rütmihäireid:

antiarütmilised preparaadid: klass Ia - kinidiinitüüpi preparaadid, prokaiinamiid, disopüramiid;
klass III – sotalool;

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 koosmanustamisel teadaolevalt QT intervalli pikendavate ravimitega tuleb iga patsiendi kasu ja riski suhet hoolikalt hinnata, kuna suureneb *torsades de pointes* tekkeoht (vt lõik 4.4) ning patsiente tuleb jälgida QT intervalli pikenemise suhtes.

Amiodarooni saavad patsiendid peavad vältima fluorokinoloonide kasutamist.

Südame löögisagedust vähendavad, automatismi või ülejuhtehäireid tekitavad ravimid

Ei ole soovitatav kombineeritud samaaegne ravi koos järgmiste preparaatidega:

- beeta-adrenoblokaatorid ja mõned südamerütmi aeglustavad kaltsiumikanalite blokaatorid (verapamiil, diltiaseem), kuna võivad tekkida automatismi (ulatuslik bradükardia) ja südame erutus-juhtesüsteemi häired;

Hüpokaleemiat põhjustavad ravimid:

Ei ole soovitatav kombineeritud samaaegne ravi koos järgmiste preparaatidega:

stimuleerivad lahtistid, mis võivad tekitada hüpokaleemiat ja suurendada sellega *torsades de pointes* tekkeriski (vajadusel tuleb kasutada teist tüüpi lahtisteid).

Ettevaatus on vajalik, kui koos amiodarooniga kasutatakse järgmisi preparaate:

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

Hüpokaleemia tekkimist tuleb vältida (vajadusel korrigeerida hüpokaleemiat) ja pidevalt jälgida QT-intervalli. *Torsades de pointes* esinemise korral ei tohi manustada antiarütmikume (tuleb kasutada elektrokardiostimulatsiooni, intravenoosselt manustada magneesiumsulfaati).

- Anesteesia (vt lõik 4.4 ja 4.8)

Üldanesteesias patsientidel võib tekkida atropiinile mittealluv bradükardia, vererõhu alanemine, südame erutus-juhtehäired ja minutimahu vähenemine.

Väga harva on täheldatud tõsiste hingamiskomplikatsioonide esinemist, vahest surmaga lõppenud, vahetult pärast operatsiooni (ARDS, kopsuturse); see võib olla ka seotud suurte hapnikukontsentratsioonide toimega. Enne operatsiooni tuleb anesthesioloogi informeerida sellest, et patsient kasutab amiodarooni.

Amiodarooni mõju teistele ravimitele

Amiodaroon ja/või selle metaboliit, desetiülamiodaroon, inhibeerib CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 ja P-glükoproteiini ning võib suurendada nende ainete omastatavust.

Amiodarooni pika poolväärtusaja tõttu võivad koostoimed ilmneda mitu kood hiljem pärast ravimi kasutamise lõpetamist.

PgP ravimid

Amiodaroon on P-gp inhibiitor. Koosmanustamine P-gp ravimitega tõenäoliselt suurendab nende omastatavust.

- Digitaalis

Võimalik on automatismi häirete (bradükardia) ja atrioventrikulaarse blokaadi tekkimine (sünergistlik toime); lisaks võib suureneda digoksiini kontsentratsioon plasmas digoksiini elimineerumise aeglustumise tõttu.

Tuleb arvestada kliinilise, EKG ja bioloogilise monitooringuga (k.a digoksiini plasmasisalduse määramine, kui vaja), vajadusel korrigeerida digitaalset annust.

- Dabigatraan

Ettevaatus on vajalik amiodarooni kasutamisel koos dabigatraaniga, kuna on oht verejooksu tekkeks. Vajalikuks võib osutuda dabigatraani annuse kohandamine.

CYP2C9 ravimid

Amiodaroon suurendab CYP2C9 ravimite, nagu varfariin või fenütoiin, plasmakontsentratsiooni tsütokroom P450 2C9 inhibeerimise kaudu.

- Varfariin

Antikoagulantide terapeutilise toime tugevnemise ja veritsemise riski suurenemise tõttu, tuleb sagedamini kontrollida protrombiiniaega ja vajalikuks võib osutuda suu kaudu manustatavate antikoagulantide annuste korrigeerimine nii ravi ajal, kui ka pärast amiodaroonravi lõpetamist.

- Fenütoiin

Fenütoiini kooskasutamisel amiodarooniga võivad kaasneda üleannustamise nähud (osaliselt neuroloogilised). Soovitav on kliiniline monitooring ja fenütoiini kontsentratsiooni määramine plasmas. Fenütoiini annust tuleb vähendada niipea, kui ilmnevad üleannustamise nähud.

CYP2D6 ravimid

- Flekainiid

Võimalik on flekainiidi plasmasisalduse suurenemine tsütokroom CYP 2D6 inhibeerimise kaudu. Flekainiidi annust tuleb kohandada.

- CYP P450 3A4 ravimid

Kui selliseid ravimeid kasutatakse koos amiodarooniga (CYP 3A4 inhibiitor), võib see tekitada nende ravimite plasmasisalduse suurenemise, mis omakorda võib viia nende suurenenud toksilisuseni:

- Tsüklosporiinid

Amiodaroon võib suurendada tsüklosporiini kontsentratsiooni plasmas. Vajalikuks võib osutuda annuste korrigeerimine.

- Fentanüül

Kombinatsioonis amiodarooniga võib fentanüüli toime tugevneda mis võib suurendada fentanüüli toksilisust.

- Statiinid

Amiodarooni ja CYP 3A4 kaudu metaboliseerivate statiinide (nt simvastatiin, atrovastatiin ja lovastatiin) samaaegsel kasutamisel suureneb lihastoksilisuse oht (nt rabdomüolüüs).

Amiodarooni kasutamisel on soovitatav kasutada statiine, mis ei metaboliseeru CYP 3A4 kaudu.

Teised CYP 3A4 kaudu metaboliseeruvad ravimid: lidokaiin, takroliimus, sildenafil, midasolaam, triasolaam, dihidroergotamiin, ergotamiin, kolhitsiin.

Teiste ravimite mõju amiodaroonile

CYP3A4 ja CYP2C8 inhibiitorid võivad pärssida amiodarooni metabolismi ning seetõttu suurendada nende omastatavust.

CYP3A4 inhibiitorite (greibimahl ja teatud ravimid) kasutamist on soovitatav ravi ajal amiodarooniga vältida.

- Viirustevastased ained

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kuna preparaat avaldab mõju loote kilpnäärmele, on selle kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud (va erandjuhtudel, kui oodatav kasu ülekaalub sellega kaasnevat riski).

Imetamine

Amiodaroon eritub rinnapiima märkimisväärses kogustes; seepärast on amiodarooni kasutamine imetamise ajal vastunäidustatud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Tuginedes ravimi ohutuse andmetele, ei oma Cordarone'i tabletid märkimisväärselt toimet autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemide kaupa esinemissageduse järjekorras: väga sage: $\geq 1/10$; sage: $\geq 1/100$, kuni $< 1/10$; aeg-ajalt $\geq 1/1000$, kuni $< 1/100$; harv $\geq 1/10000$, kuni $1/1000$; väga harv $< 1/10000$; teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere- ja lümfisüsteemi häired

-Väga harv: hemolüütiline aneemia, aplastiline aneemia, trombotsütopeenia.

- Teadmata: neutropeenia, agranulotsütoos.

Südame häired:

- Sage: bradükardia, mis on enamasti möödukas ning annusest sõltuv.

- Aeg-ajalt: arütmia avaldumine või süvenemine, millele võib mõnikord järgneda südameseiskus (vt lõik 4.4 ja 4.5).

Ülejuhtehäireid (sinuatriaalne blokaad, erineva raskusastmega AV-blokaad (vt lõik 4.4).

- Väga harv: märkimisväärne bradükardia või südameseiskus eelneva siinussõlme talitlushäirega ja / või eakatel patsientidel.

- Teadmata: *Torsades de pointes* (vt lõik 4.4 ja 4.5).

Endokriinsüsteemi häired (vt lõik 4.4)

- Sage: hüpötüreoidism, hüpertüreoidism (on esinenenud letaalseid juhte), antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH).

Silma kahjustused:

- Väga sage: võivad tekkida ravimi mikroladestused sarvkesta, mis jäävad tavaliselt pupillialusesse piirkonda. Nendega võib kaasneda värviliste halode nägemine pimestavas valguses või udu nägemine. Sarvkesta mikroladestused koosnevad sinna ladestunud lipiidsetest kompleksidest ja pärast ravi lõpetamist kaovad täielikult.
- Väga harv: on teatatud üksikutest nägemisnärvi neuropaatia/neuriidi juhtudest, mis võivad viia nägemiskaotuseni.

Seedetrakti häired:

- Väga sage: kerged seedehäired (iiveldus, oksendamine, maitsetundlikkuse häired), mis enamasti tekivad annuste suurendamisel ja taanduvad annuste vähendamisel.
- Teadmata: pankreatiit/äge pankreatiit, suukuivus, kõhukinnisus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

- Teadmata: granuloom, sh luuüdi granuloom.

Maksa ja sapiteede häired: (vt lõik 4.4):

- Väga sage: ravi alguses on esinenud seerumi transaminaaside aktiivsuse suurenemist, enamasti isoleeritult ja möödukalt (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.

Immuunsüsteemi häired:

- Teadmata: angioneurootiline ödeem (Quincke ödeem), anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon, sh šokk.

Uuringud:

- Väga harv: kreatiniini sisalduse suurenemine.

Ainevahetus- ja toitumishäired:

- Teadmata: söögiisu vähenemine.

Närvisüsteemi häired:

- Sage: ekstrapüramidaalne treemor, hirmuunenäod, unehäired.
- Aeg-ajalt: perifeerne neuropaatia ja/või müopaatia, mis tavaliselt on ravi katkestamisel pöörduv (vt lõik 4.4).
- Väga harv: tserebellaarataksia, kerge intrakraniaalne hüpertensioon (*pseudo tumor cerebri*), peavalu.
- Teadmata: parkinsonism, parosmia.

Psühhiaatrilised häired:

- Teadmata: segasusseisund/deliirium, hallutsinatsioonid.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired:

- Väga harv: epididümiit, impotentsus.
- Teadmata: libiido vähenemine.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired:

- Sage: pulmonaalne toksilisus (alveolaarne/interstitisiaalne pneumoniit või fibroos, pleuriit, oblitereeriv bronhioliit, mis muutub pneumooniaks/BOOP), mis mõnikord lõpeb surmaga.

- Väga harv: bronhospasm raske hingamispuudulikkuse korral (eelkõige astmaatilistel haigetel). ARDS (täiskasvanu respiratoorse düstressi sündroom) vahetult pärast operatsiooni, mis on mõnikord lõppenud letaalselt (võib olla ka seotud suurte hapnikukontsentratsioonide toimega) (vt lõik 4.4 ja 4.5).
- Teadmata: pulmonaalne hemorraagia.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

- Väga sage: valgustundlikkus (vt lõik 4.4).
- Sage: 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: ekseem, urtikaaria, rasked nahareaktsioonid, mis mõnikord on lõppenud surmaga, sh epidermaalne toksiline nekrolüüs/Stevensi-Johnson'i sündroom, villiline dermatiit ja ravimireaktsioon koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega.

Vaskulaarsed häired:

- Väga harv: vaskuliit.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Amiodarooni üleannustamise kohta on vähe andmeid. On teatatud siinusbradükardiast, südameblokaadist, ventrikulaarse tahhükardia hoogudest, *torsades de pointes*, tsirkulatoorsest kollapsist ja maksafunktsioonihäiretest.

Ravi on sümptomaatiline. Amiodaroon ega tema metaboliidid ei dialüüsu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antiarütmiline ravim, ATC-kood: C01BD01

Antiarütmilised omadused:

müokardi rakkude repolarisatsioonifaasi pikenemine, peamiselt kaaliumiioonide liikumise vähenemisest (III klass Vaughan-Williamsi klassifikatsioonis);
 siinussõlme automatismi langus, mille tulemusena võib tekkida atropiini manustamisele mittereageeriv bradükardia;
 alfa- ja beeta-adrenergiliste süsteemide mittekonkureeriv inhibeerimine;
 sinuatriaalse, aatriaalse ja nodaalse juhtivuse aeglustumine, mis on enam väljendunud kiire südamerütmi korral;
 intraventrikulaarse juhtivuse säilimine muutumatul kujul;
 refraktsiooniaja pikenemine ja müokardi erutuvuse langus.
 juhtivuse aeglustumine ja refraktsiooniaja pikenemine kaasasündinud lisaerutusjuhtetees.

Teised omadused:

müokardi hapnikutarbimise vähenemine seoses perifeerse vastupanu mõõduka langusega ja südame löögisageduse vähenemisega;
 pärgarterite laienemine seoses otsese toimega südamelihase arterite silelihastele
 südame minutimahu säilimine tänu rõhu vähendamisele aordis, perifeerse vastupanu vähendamisele ja negatiivse inotroopse efekti puudumisele.

Viidi läbi metaanalüüs, mis hõlmas 13 randomiseeritud kontrollitud 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 märkimisväärtset 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% amiodarooni saanud patsientidest tekkis hüpertüreoidism 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.

Kontrollitud uuringuid ei ole lastel läbi viidud.

Avaldatud uuringutes oli amiodarooni ohutust hinnatud 1118 erinevate rütmihäiretega lastel.

Algannus: 10...20 mg/kg päevas 7...10 päeva jooksul (või 500 mg/m² päevas, kui väljendatakse kehapiinna ruutmeetri kohta)

Säilitusannus: kasutada tuleb minimaalset efektiivset annust; vastavalt patsiendi individuaalsele vastusele võib selleks olla 5...10 mg/kg päevas (või 250 mg/m² päevas, kui väljendatakse kehapiinna ruutmeetri kohta).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Amiodaroon metaboliseeritakse CYP3A4 ja CYP2C8 poolt.

Amiodaroon ja tema metaboliit, desetüülamiodaroon, inhibeerivad in vitro CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 ja 2C8.

Amiodaronil ja ja desamiodaronil on samuit võime inhibeerida mõnigaid transportereid nagu P-glükoproteiini ja orgaaniliste kationide transportereid (OCT2). (ühes uuringus näidati kreatiniini (OCT2 substraat) 1,1%-list kontsentratsiooni tõusu).

In vivo andmed kirjeldavad amiodarooni koostoimeid CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 ja P-gp substraatidega.

Amiodarooni eliminatsioon on aeglane ja kudede afiinsus suur.

Suu kaudu manustamisel varieerub biosaadavus vahemikus 30...80% (keskmine ligikaudu 50%).

Ühekordsel manustamisel saavutatakse ravimi maksimaalne kontsentratsioon plasmas 3...7 tunniga. Terapeutilist toimet täheldatakse enamasti 1 nädala möödudes (mõnest päevast kuni kahe nädalani), sõltuvalt algannuse suurusest.

Amiodaroonil on pikk poolväärtusaeg, varieerudes 20...100 päeva. Ravi esimestel päevadel akumuliseerub ravim peaaegu kõigis kudedes, eriti rasvkoes. Stabiilne plasmakontsentratsioon saavutatakse 1 kuni mitme kuu jooksul.

Ülaltoodud iseloomustajatest lähtuvalt, tuleb kasutada algannust, millega saavutatakse kudedes kiiresti ravimi terapeutiliseks toimeks vajalik kontsentratsioon.

Ravimi molekulist eemaldub osaliselt jood, mis eritub uriini iodiidina; amiodarooni 200 mg-sele päevaannusele vastaks 6 mg/24 tunni kohta. Ülejäänud osa molekulist, mis sisaldab veel joodi, eemaldub pärast maksast läbimineku väljajäetega.

Tähtsusetu eritamine neerude kaudu lubab preparaati manustada tavapärastes annustes ka neerukahjustusega patsientidele.

Ravi lõppemisel jätkub preparaadi elimineerumine organismist veel mitu kuud; ravitoime kestab veel 10 päeva kuni 1 kuu

Kontrollitud uuringuid ei ole lastel läbi viidud. Laste kohta avaldatud piiratud andmetes ei ole täiskasvanutega võrreldes erinevusi täheldatud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

2-aastases kartsinogeensuse loomkatses rottidega põhjustas amiodaroon kilpnäärme follikulaarsete kasvajate (adenoomid ja/või kartsinoomid) lisandumist mõlemast soost isenditel kliiniliselt oluliste annuste korral. Kuivõrd mutageensust ei leitud, on sellist tüüpi kasvajate esilekutsumise arvatav mehhanism pigem epigeneetiline kui genotoksiline. Hiirtel kartsinome ei täheldatud, kuid leiti annusest sõltuvat kilpnäärme follikulaarset hüperplaasiat. Need toimed kilpnäärmele hiirtel ja rottidel on kõige tõenäolisemalt tingitud amiodarooni mõjust kilpnäärme hormooni sünteesile ja/või vabanemisele. Nende leidude olulisus inimese seisukohalt on vähene.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Laktoosmonohüdraat, maisitärklis, povidoon, veevaba kolloidne ränidioksiid, magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

200 mg tabletid, 30 tk blisterpakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

sanofi-aventis Estonia OÜ
Pärnu mnt. 139 E/2
11317 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBER

311400

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.04.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21.04.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015