

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amiokordin, 50 mg/ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga 1 ml süstelahust sisaldab 50 mg amiodaroonvesinikkloriidi (150 mg/3 ml ampullis).

INN. *Amiodaronum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

1 ml süstelahust sisaldab 20,2 mg bensüülalkoholi (E1519). 1 ampull (3 ml) sisaldab 60,6 mg bensüülalkoholi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Süstelahus on kergelt kollakas ja selge.

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.

Märkus. Amiodarooni süstelahust kasutatakse vaid juhul, kui on vajalik kiire ravitoime või kui suukaudne manustamine ei ole võimalik.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Annustamine toimub vastavalt patsiendi seisundile ja vajadustele.

Intravenoosne boolusannus. Tavaline annus on 5 mg/kg kehakaalu kohta, süstituna vähemalt kolme minuti vältel. Annust võib korrata, kuid mitte varem kui 15 minuti pärast, seda isegi juhul, kui kasutatud on ainult üks ampull ravimit, sest esineb oht vereringe pöördumatu kollapsi tekkeks. Ravitoime avaldub esimestel minutitel ja väheneb aeglaselt. Seetõttu on toime säilitamiseks vajalik infusioon.

Intravenoosne infusioon. Tavaliseks *küllastusannuseks* on 5 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna 250 ml 5% glükoosilahusega lahjendatult 20 minuti kuni 2 tunni jooksul. Infusioonikiirust reguleeritakse vastavalt ravimi toime avaldumisele. Annust võib 24 tunni jooksul korrata 2-3 korda. Ööpäevane annus ei tohiks ületada 1200 mg.

Säilitusannuseks on 10-20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas (tavaliselt 600 kuni 800 mg, maksimaalselt 1200 mg ööpäevas), manustatuna 250 ml 5% glükoosilahusega lahjendatult. Ravimi parenteraalne manustamine kestab tavaliselt 4 - 5 päeva. Kestva ravi planeerimisel peaks suukaudset ravi alustama juba esimesel infusioonipäeval.

Manustamisviis

Amiokordin'i süstelahust võib segada ainult 5% glükoosilahusega.

Ravimi veeni süstimine peab kestma vähemalt 3 minutit.

Intravenoosse infusiooni küllastusannus tuleb manustada 250 ml 5% glükoosilahusega lahjendatult 20 minuti kuni 2 tunni jooksul.

Intravenoosse infusiooni säilitusannus tuleb 250 ml 5% glükoosilahusega lahjendatult manustada infusioonipumbaga tsentraalveeni kateetrisse.

Lapsed

Amiodarooni ohutus ja efektiivsus lastel ei ole tõestatud.

Olemasolevad andmed on kirjeldatud lõikudes 5.1 ja 5.2.

Bensüülalkoholi sisalduse tõttu on amiodarooni intravenoosne manustamine vastunäidustatud vastsündinutele, imikutele ja kuni 3.aastastele lastele.

4.3 Vastunäidustused

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

- siinusbradükardia ja sinuatriaalne blokaad,
- siinussõlme nõrkuse sündroom (kui ei ole paigaldatud kardiostimulaatorit),
- atrioventrikulaarne ja bifastsikulaarne või trifastsikulaarne Hisi kimbu blokaad, kui ei kasutata kardiostimulaatorit,
- vereringe kollaps,
- raske arteriaalne hüpotensioon,
- samaaegne ravi preparaatidega, mis võivad põhjustada *torsade de pointes'* tüüpi polümorfset ventrikulaarset tahhüarütmiaid,
- kilpnäärme haigused,
- rasedus (erandiks on vältimatut abi vajavad olukorrad, kui prognoositav kasu on riskist suurem) ja imetamine.
- intravenoosne manustamine on vastunäidustatud arteriaalse hüpotensiooni, raske hingamispuudulikkuse ja raske südamepuudulikkuse korral.

Märkus. Kõik ülaltoodud vastunäidustused ei kehti amiodarooni kasutamisel defibrillatsioonile allumatu ventrikulaarse fibrillatsiooni ravis kardiopulmonaalse elustamise korral.

Bensüülalkoholi sisalduse tõttu on amiodarooni intravenoosne manustamine vastunäidustatud vastsündinutele, imikutele ja kuni 3.aastastele lastele.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravi süstelahusega võib teostada ainult vastavate teadmiste ja südame rütmihäirete ravi kogemusega arst. Ravi süstelahusega tohib läbi viia ainult intensiivjälgimise tingimustes, kus on võimalik pidevalt ravimi toimet ja kõrvaltoimete teket jälgida.

Hemodünaamikahäirete (raske arteriaalne hüpotensioon, vereringe puudulikkus) ohu tõttu intravenoosset süstimist üldiselt ei soovitata. Veenisiseseid süsteid tohib kasutada vaid vältimatus olukorras, kui teised ravimeetodid ei ole tulemusi andnud ja ainult kardiointensiivravi osakonnas pideva vererõhu ja EKG-monitooringu tingimustes. Veenisisest süstet ei tohi korrata varem kui 15 minuti möödudes esimesest süstest, isegi juhul, kui kasutatud on ainult üks ampull ravimit, kuna võimalik on vereringe pöördumatu kollaps.

Kui vähegi võimalik, tuleb ravimit manustada veeniinfusioonina. Kuna ravimi infusiooni käigus võib tekkida arteriaalne hüpotensioon, bradükardia või atrioventrikulaarne blokaad, tuleb hoolikalt jälgida vajalikku infusioonikiirust ja järgida täpselt manustamis- ja annustamisjuhiseid. Arteriaalse hüpotensiooni, hingamispuudulikkuse, kardiomiopaatia ja südamepuudulikkusega patsientidele peab ravimit infundeerima veenisiselt ettevaatlikult. Kuna infusioon võib tüsistuda flebiidiga, on soovitatav manustada ravimit tsentraalveeni.

Enne ravi alustamist tuleb teha kõigil patsientidel elektrokardiogramm (QT-intervall) ja määrata seerumi kaaliumisisaldus. Kestva ravi korral määrata eelnevalt kilpnäärme funktsiooni näitajad. Kuna kõrvaltoimete esinemine ja raskusaste on annusest sõltuv, tuleks ravimit kasutada minimaalses toimivas annuses.

Amiodarooni farmakoloogilise toime tulemusel võivad ilmned muutused EKG-s: QT-intervalli pikenemine (repolarisatsiooniaja pikenemine) ja U-saki tekkimine. On teatatud 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 lõik 4.5 ja 4.8).

Ravi tuleb katkestada, kui tekivad sinuatriaalne blokaad, teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad või bifastsikulaarne Hisi kimbu blokaad.

Amiodarooni pulmonaalse toksilisuse tunnusteks on süvenev hingeldus ja ebaproduktiivne köha. Väga harva on intravenoosse amiodarooni kasutamise järgselt teatatud interstitsiaalsest pneumoniidist. Kui sellist diagnoosi kahtlustatakse, tuleb teha rindkere röntgen. Ravivajadust amiodarooniga tuleb uuesti hinnata, kuna interstitsiaalne pneumoniit on pärast amiodarooni varast ärajätmist üldiselt pöörduv. Vajadusel manustada raviks kortikosteroide (vt lõik 4.8).

Operatsioonijärgselt võib amiodarooni saavatel patsientidel tekkida äge respiratoorne distress-sündroom (ARDS), mis on tavaliselt hästi korrigeeritav intensiivse ravitaktikaga, kuid võib lõppeda ka surmaga. Seepärast on postoperatiivselt vajalik korralikult monitoorida sissehingatava õhu hapniku fraktsiooni (FiO₂) ja kudede oksügenisatsiooni näitajaid (SaO₂, PaO₂).

Amiodaroon võib vallandada kilpnäärme funktsioonihäired, eriti patsientidel, kes on ise põdenud või kellel on suguvõsas esinenud kilpnäärmehaigusi.

Amiodaroon sisaldab joodi, mistõttu võivad ilmned muutused kilpnäärme funktsionaalsetes analüüsides, eriti T₃, T₄ ja TSH osas.

Amiodaroonravi ajal tuleb regulaarselt analüüsida maksaensüümide, eriti aminotransferaaside aktiivsust seerumis.

Äge maksatalitluse häire (k.a tõsine maksapuudulikkus või maksakahjustus, mõnikord surmaga lõppev) ja krooniline maksatalitluse häire võivad tekkida 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 on üle kolme korra normaalsest suurem.

Eakad

Eakate patsientide ravi vajab erilist tähelepanu, kuna neil võib maksa-, neeru- ja südamefunktsioon olla nõrgenenud. Mõnel patsiendil võib olla kaasnevaid haigusi, mida ravitakse erinevate preparaatidega. Seetõttu soovitatakse nii küllastus- kui säilitusraviks amiodarooni madalaimaid toimivaid annuseid.

Anesteesia (vt lõik 4.5)

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

Spetsiaalne hoiatus koostisosade osas

Amiodarooni süstelahus sisaldab bensüülalkoholi (20 mg/ml).

Bensüülalkohol võib tekitada toksilisi ja allergilisi reaktsioone vastsündinutel, imikutel ja kuni 3. aastastel lastel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete tekkimiseks piisav amiodarooni toime võib avalduda isegi mitu kuud pärast amiodaroonravi lõpetamist.

Vastunäidustatud on kombinatsioon koos järgmiste ravimitega, mis võivad põhjustada *torsades de pointes*' tüüpi südame rütmihäireid:

- antiarütmikumid, sh bepridiil, klass I_a - 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).

Amiodarooniga samaaegselt **ei soovitata** manustada järgmisi ravimeid:

- kaltsiumikanalite blokaatorid (diltiaseem, verapamiil) ja beeta-adrenoblokaatorid, kuna suureneb bradükardia ja AV blokaadi oht,
- stimuleerivad kõhulahtistid, kuna suureneb hüpokaleemia ja seega ka ventrikulaarsete rütmihäirete oht.
- fluorokinoloonid, kuna võivad pikendada QT intervalli ning seeläbi suurendada *torsades de pointes* tekkeriski.

Ettevaatus on vajalik, kui koos amiodarooniga manustatakse järgmisi ravimeid:

Preparaadid, mis võivad tekitada hüpokaleemiat:

- kaaliumi eritumist suurendavad diureetikumid,
- kortikosteroidid,
- amfoteritsiin B (i.v),
- sünteetiline kortikotropiin tetrakosaktiid.

Hüpokaleemia võib täiendavalt pikendada QT-intervalli ja suurendada ventrikulaarsete arütmiate, sealhulgas *torsade de pointes*' ohtu. Kui nimetatud ravimite kombineerimine amiodarooniga on möödapääsmatu, tuleb QT-aega jälgida ja korrigeerida hüpokaleemiat kaaliumipreparaatidega. Kui tekib *torsade de pointes*'i tüüpi ventrikulaarne tahhükardia, ei peaks manustama antiarütmikume, vaid tuleks paigaldada ajutine kardiosstimulaator ja vajadusel manustada intravenoosselt magneesiumi.

Varfariin:

Suurenenud on veritsuste tekkerisk. Seetõttu on vajalik sagedasem protrombiini aja määramine ja vajadusel varfariini annuse muutmine (vähendamine 1/3...1/2 võrra) amiodaroonravi ajal ja pärast seda.

Tritsüklilised antidepressandid, fenotiasiinid, astemisool ja terfenadiin. Manustamine koos amiodarooniga pikendab täiendavalt QT-aega, suurendades ventrikulaarsete arütmiate, sealhulgas *torsade de pointes*' ohtu.

Südameglükosiidid:

Samaaegse manustamise tulemuseks võivad olla atrioventrikulaarse ülejuhte häired või seerumi digoksiinikontsentratsiooni suurenemine (vähenenud eritumise tõttu). Amiodaroonravi alustamisel peab määrama digoksiini kontsentratsiooni seerumis ja kohandama digoksiini annust (vähendama poole võrra) või digoksiini ära jätma.

Fenütoiin:

Seerumi suurenenud fenütoiinisalduse tõttu võivad ilmneda fenütoiini üleannustamise sümptomid. Sel juhul peab määrama seerumi fenütoiinisaldust ja vastavalt vähendama ravimi annust (1/3...1/2 võrra).

Tsüklosporiin:

Tsüklosporiini seerumitase võib tõusta tänu eritumise vähenemisele – seetõttu peab tsüklosporiini annust kohandama.

Fentanüül:

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

Teised CYP 3A4 kaudu metaboliseeruvad ravimid:

Lidokaiin, takroliimus, sildenafil, midasolaam, triasolaam, dihidroergotamiin, ergotamiin, simvastatiin ja teised CYP 3A4 kaudu metaboliseeruvad statiinid (lihastoksilisus).

Viirustevastased ained:

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

Ettevaatus on vajalik üldanesteesia ajal, kuna tekkida võivad atropiinile allumatu bradükardia, arteriaalne hüpotensioon, südame erutusjuhtehäired ja minutimahu vähenemine.

Anestesioloog peab enne operatsiooni olema teadlik, et patsient tarvitab amiodarooni. Üksikjuhtudel on amiodaroonravi saavatel patsientidel täheldatud ARDS-i tekkimist, mis on mõnikord ka surmaga lõppenud. Oletatakse, et selle põhjuseks võib olla kõrge hapnikusisaldus sissehingatavas õhus, mistõttu peaks amiodaroonravi saavatele patsientidele manustama postoperatiivperioodil hapnikku ettevaatusega.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Amiodaroon läbib platsentaarbarjääri. Ravim võib kahjustada loodet ning põhjustada hüpotüreoidismi ja struumat vastsündinuil, seetõttu on ravim rasedatele vastunäidustatud. Raseduse ajal võib ravimit manustada vaid erandjuhtudel.

Imetamine

Kuna amiodaroon eritub rinnapiima märkimisväärtes kogustes, on rinnaga toitmine amiodaroonravi ajal vastunäidustatud. Kui imetav ema vajab amiodaroonravi, tuleb loobuda rinnaga toitmisest.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amiokordin süstelahusel on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Amiodarooni süstelahuse kõige sagedamini esinev kõrvaltoime on arteriaalne hüpotensioon. Kirjanduse andmetel kõigub hüpotensiooni esinemissagedus 10 ja 30% vahel (kõige sagedamini 16%). Hüpotensiooni ja kollapsi esinemine on eelkõige sõltuvuses infusioonikiirusest, mitte annusest. Seega tuleb täpselt järgida amiodarooni süstelahuse manustamisjuhendit. Vähem rasked, samuti vasodilatatsioonist tingitud kõrvaltoimed on näopunetus (verevool pea piirkonda, kuumahood), iiveldus, higistamine. Raske bradükardia, ülejuhtehäired ja atrioventrikulaarne blokaad on esinenud umbes 5% patsientidest (mõnede allikate järgi vähem kui 2% patsientidest). Südamepuudulikkus, südameseiskus (asüstoolia, elektromehhaaniline dissotsiatsioon), kardiogeenne šokk, proarütmia (ventrikulaarne tahhükardia, *torsade de pointes*) on esinenud 3% patsientidest. Kõrvaltoimete tõttu on ravi katkestatud umbes 9% patsientidest, kõige sagedamini hüpotensiooni (1,6%), südameseiskuse (1,2%), ventrikulaarse tahhüarütmia (1%) ja kardiogeense šoki (1%) tõttu.

Kliiniliste uuringute andmetel esinesid amiodarooni süstelahuse lühiajalisel kasutamisel ekstrakardiaalsed kõrvaltoimed suhteliselt harva. Umbes 2% patsientidest tekkis palavik, 3,9% iiveldus ja umbes 3,4% patsientidest tõusis maksaensüümide aktiivsus. Pikemaajalise parenteraalse ravi korral (3 kuni 6 päeva) võivad tekkida ekstrakardiaalsed kõrvaltoimed samal määral ja sama sagedusega kui amiodarooni suukaudse ravi korral.

Kõrvaltoimed organsüsteemide järgi:

Lokaalsed kõrvaltoimed: Veenisisese manustamisel võib tekkida veenipõletik, mida on võimalik vältida tsentraalveeni kateetri kasutamisega.

Kardiovaskulaarsed: Bradükardia, südame erutusjuhtehäired (sinuatriaalne blokaad, atriuventrikulaarse blokaadi erinevad astmed), olemasoleva arütmia süvenemine või uue arütmia tekkimine, südamepuudulikkus või juba olemasoleva süvenemine. Bradükardia tekkimisel peab annust vähendama, kasutama kardiotimulaatorit või ravi ajutiselt katkestama. Südamepuudulikkuse korral tuleb ravi kombineerida kardiotooniliste preparaatidega. Erutusjuhtehäired mööduvad ravi katkestamisel.

Respiratoorsed: Interstitsiaalne pneumoniit, kopsufibroos, pleuriit või oblitereeruv bronhiit. Amiodarooni pulmonaalse toksilisuse otsesed või kaudsed sümptomid on köha ja süvenev hingeldus, väsimus, pulmonaalne verejooks. Ülitundlikkuse korral amiodarooni suhtes tuleb ravi katkestada ja vajadusel manustada kortikosteroide. Ülalnimetatud kõrvaltoimed mööduvad tavaliselt ravi katkestamisel. Kliinilised sümptomid kaovad tavaliselt 3...4 nädalaga, röntgenoloogiline leid ja kopsufunktsioon paranevad aeglasemalt.

Seedetrakti kõrvaltoimed: Iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, isutus, harvemini ka mööduv maksakahjustus (maksaensüümide aktiivsuse tõus). Võimalikud on ka äge (maksaensüümide aktiivsuse tõus, ikterus) ja krooniline (pseudoalkohoolne hepatiit, tsirroos) maksakahjustus. Seetõttu vajavad maksakahjustusega patsiendid eriti hoolikat jälgimist, vajadusel tuleb ravi katkestada. Maksakahjustuse kliinilised ja bioloogilised sümptomid kaovad tavaliselt ravi katkestamisel.

Kilpnääre: Amiodaroonravi kestel ja ka pärast ravi lõpetamist võivad tekkida nii hüpo- kui ka hüpertüreoidism. Neil juhtudel peab amiodaroonravi katkestama ja rakendama hüpotüreoidismi korral asendusravi ja hüpertüreoidismi korral vajadusel türeostaatilist ravi. Pärast amiodaroonravi katkestamist normaliseerub kilpnäärme funktsioon tavaliselt mõne kuuga.

Närvisüsteem: Perifeerne neuropaatia, paresteesiad, treemor, tserebellaarne ataksia, peavalu, nägemisnärv neuropaatia ja/või neuriit, polüneuropaatia, peeringlus, healoomuline intrakraniaalne hüpertensioon, halvad unenäod, kuulmishallutsinatsioonid.

Silmad: Mikroladestused sarvkesta ja nägemishäired (ebaterav nägemine, vaateväljade ahenemine). Reeglina ei tekita sarvkesta mikroladestused kaebusi, erandjuhtudel võib esineda värviliste rõngaste nägemist valgusesse vaatamisel või udust nägemist. Asümptomaatilistel juhtudel ei pea ravi katkestama, kuid soovitatav on regulaarne oftalmoloogiline kontroll. Raskemad nägemishäired võivad olla nägemisnärv neuropaatia ja/või neuriidi tunnusteks. Nende ilmnemisel peab patsiendi viivitamatult oftalmoloogi juurde saatma.

Nahk: Katmata kehaosade fotosensibilisatsioon, lööbed ja naha sinakashall värvus võivad tekkida amiodaroonravi ajal ja mõne nädala jooksul pärast ravi lõpetamist. Nahalööbed, Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs ja angioödem on harvaesinevad kõrvaltoimed. Nende kõrvaltoimete põhjuslik seos amiodaroonraviga ei ole kindlalt tõestatud. Hallikassinine nahavärvus kaob tavaliselt pärast ravi lõpetamist. Haiglast lahkumisel peaks patsient suvisel ajal kandma katvat riidet ja kasutama päikesekaitsekreeme.

Ainevahetus- ja toitumishäired: kaalulangus.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid: palavik.

Muud: Kirjanduses on välja toodud veel järgmised kõrvaltoimed: kopsuturse, hingamishäired (bronhospasm, apnoe peamiselt astma ja teiste raskete hingamisteede haiguste korral), angioödem, anafülaktiline šokk, müopaatia, epididümiit, impotentsus, vaskuliit, neerude funktsioonihäired koos seerumi kreatiniinisalduse tõusuga, pantsütopeenia, neutropeenia, trombotsütopeenia ning üksikjuhtudel hemolüütiline ja aplastiline aneemia.

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 intravenoosse üleannustamise kohta andmed puuduvad.

Sümptomid

Suukaudse amiodarooni üleannustamisel kui on tekkinud siinusbradükardia, südameblokaad, ventrikulaarne tahhükardia, *torsade de pointes* tüüpi polümorfne ventrikulaarne tahhükardia, vereringe puudulikkus ja maksakahjustus.

Ravi

Ravi on sümptomaatiline. Bradükardia raviks kasutatakse atropiini, beeta-agoniste, glükagooni või ajutist kardiotimulatsiooni. Arteriaalse hüpotensiooni raviks kasutatakse inotroope ja/või vasopressoreid.

Amiodaroon ei ole hemodialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED.

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: antiarütmikumid, klass III, ATC-kood: C01BD01

Amiodaroon kuulub Vaughan-Williamsi antiarütmikumide klassifikatsiooni järgi III klassi, kuigi omab ka I, II ja IV klassi ravimite omadusi.

Toimemehhanism

Amiodaroon blokeerib tugevalt kaaliumikanaleid, nõrgalt kiireid naatriumi kanaleid ja kaltsiumi kanaleid, samuti on ta mõõduka tugevusega alfa- ja beeta-adrenergiliste retseptorite blokaator.

Farmakodünaamilised toimed

Amiodarooni antiarütmilised toimed on: aktsioonipotentsiaali 3. faasi pikendamine, sünnusõlme automatismi vähendamine, alfa- ja beeta-adrenergiliste retseptorite stimulatsiooni mittekonkureeriv inhibeerimine, sinuatriaalse, atriaalse ja nodaalse ülejuhte aeglustamine, refraktaalperioodi pikendamine ning müokardi erutuvuse vähendamine atriaalsel, nodaalsel ja ventrikulaarsel tasemel, ülejuhte aeglustamine ja refraktaalperioodi pikendamine lisajuhtetees.

Amiodarooni hemodünaamilised ja antiisheemilised toimed on: perifeerse resistentsuse mõõdukas vähendamine ja südame löögisageduse vähenemine (mis viib südamelihase hapnikutarbimise langusele), alfa- ja beeta-adrenergiliste retseptorite stimulatsiooni mittekonkureeriv inhibeerimine, verevoolu intensiivistumine koronaararterites tänu otsesele toimele müokardi arterite silelihastele, samas säilib südame löögimaht tänu aordirõhu ja perifeerse vaskulaarse resistentsuse langusele. Amiodaroonil on kerge negatiivne inotroopne toime.

Intravenoosel manustamisel avalduvad eelkõige amiodarooni sümpatolüütiline (alfa- ja beeta-adrenergiliste retseptorite stimulatsiooni mittekonkureeriv inhibeerimine sarnaselt II klassi antiarütmikumidele) ja kaltsiumikanaleid blokeeriv toime (sarnaselt IV klassi ravimitele). Amiodarooni peamine hemodünaamiline efekt intravenoosse manustamise korral on hüpotensioon, mis on tingitud süsteemse vaskulaarse resistentsuse langusest ja negatiivsest inotroopsest toimest. Tavaliselt vererõhk langeb, kuid raskemat hüpotensiooni saab vältida ravimi aeglasema infundeerimisega. Otsene negatiivne inotroopne toime on vähene ja mööduv (tavaliselt kestab 1 tund pärast boolusanuse manustamist ja kuni 24 tundi peale infusiooni). Tavaliselt südame minutimaht (SMM) ei lange, küll võib aga transitoorne SMM vähenemine esineda vasaku vatsakese funktsioonihäirega patsientidel. Amiodarooni süstimise ajal võib tekkida tahhükardia, mis möödub

umbes 5 minutit pärast süstimist. 10...15 minutit pärast boolussüstet võib tekkida bradükardia. Bradükardia võib püsida kogu infusiooni vältel. Kui infusiooni kestus on enam kui 3...5 päeva, kaob bradükardia tavaliselt spontaanselt.

Intravenoosse boolussüste manustamisel avaldub antiarütmiline toime esimese tunni jooksul, püsiinfusiooni korral saabub maksimaalne toime 2 päeva jooksul.

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

Veenisisene

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

Suukaudse ravi vajadusel võib raviga alustada samaaegselt, tavalise algannusega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Intravenoosel süstimisel saavutab amiodaroon maksimaalse kontsentratsiooni seerumis kiiresti.

Jaotumine

Jaotusruumala on 40 kuni 130 l/kg. Maksimaalne kontsentratsioon südamelihases saabub juba mõne minutiga pärast intravenooset süstet. Amiodarooni sisaldus südamelihases on kõrgem kui plasmas.

Biotransformatsioon

Metabolism ja ekskretsioon on samasugused kui suukaudsel manustamisel. Poolväärtusaeg on üksikannuse manustamise korral keskmiselt 3,2 kuni 20,7 tundi, korduvate annuste või intravenoosse infusiooni korral aga umbes 50 päeva.

Amiodaroon metaboliseerub peamiselt maksas, osaliselt ka sooles (soole limaskestas). Maksas toimub metabolism tsütokroom P 450 (isoensüüm CYP3A4) süsteemis. Põhilisteks metabolismi teedeks on dejodeerimine, hüdroksüleerimine, O- ja N-dealküülimine (deetüülimine). N-deetüülimise käigus tekib amiodarooni peamine ja farmakoloogiliselt toimiv metaboliit desetüülamiiodaroon (mõnede autorite arvates moodustub see soole limaskestas). Kindlaks on tehtud ka teisi (dejodeeritud) metaboliite, kuid nende võimalikku kumuleerumist, farmakodünaamikat ja toksilisust ei ole veel piisavalt uuritud.

Eritumine

Amiodarooni eritub sapiga (väljaheitega) ja uriiniga. Kuna amiodaroon metaboliseerub peaaegu täielikult, leidub eellasravimit väljaheites ja uriinis tühises koguses. Eliminatsiooni poolväärtusaeg üksikannuse manustamise korral on keskmiselt 3,2 kuni 20,7 tundi. Pikemaajalise manustamise korral on amiodarooni poolväärtusaeg väga pikk, 13 kuni 103 päeva (keskmiselt 53 ± 24).

Esimestel ravipäevadel kumuleerub amiodaroon organismis. Eliminatsioon algab alles mõne päeva möödudes. Püsiseisundi plasmakontsentratsioon saavutatakse järk-järgult mõne nädala või kuu pärast. Ravi lõpetamisel jätkub amiodarooni eliminatsioon veel mõne kuu jooksul. Võttes arvesse ravimi ülaltoodud omadusi, peaks ravi alustama suurte (küllastus-) annustega, et terapeutiline kontsentratsioon kudedes kiiremini saavutada.

Amiodaroon läbib platsentaarbarjääri ja eritub imetavate emade rinnapiima.

Ravim ei ole organismist elimineeritav hemodialüüsi ega peritoneaaldialüüsi teel.

Ventrikulaarse tahhükardia või fibrillatsiooniga, neerupuudulikkusega, maksapuudulikkusega või südame vasaku vatsakese puudulikkusega patsiendid

Ravimi farmakokineetika ei erine tervetel vabatahtlikel ning ventrikulaarse tahhükardia või fibrillatsiooniga, neerupuudulikkusega, maksapuudulikkusega või südame vasaku vatsakese puudulikkusega patsientidel, seetõttu ei ole annuste kohandamine vajalik (erandiks on väga raske maksapuudulikkuse ja vasaku vatsakese puudulikkusega patsiendid).

Eakad

Mingil määral on amiodarooni farmakokineetika muutunud vanemaealistel, kuid need muutused on kliiniliselt ebaolulised.

Diabeetikud

Hiljuti diabeetikutel läbiviidud kliiniline uuring näitas, et sellel kontingendil kujuneb amiodarooni antiarütmiline ja pulsisagedust langetav efekt aeglasemalt, kuigi farmakokineetilised näitajad (kontsentratsioonid seerumis) ei ole muutunud. Põhjus ei ole lõplikult selge, kuid arvatakse, et see võib olla diabeetilise neuropaatia tulemus.

Lapsed

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

Desetüülamiodarooni (DEA) farmakokineetika on sarnane amiodarooniga. Intravenoosse manustamise (boolussüste või infusiooni) järgselt ei teki DEA-i olulises hulgas (kontsentratsioon seerumis ei ületa 0,05 mg/kg). DEA kontsentratsioon tõuseb aeglaselt pikemaajalise ravi käigus, saavutades mõne nädala või kuu jooksul umbes 80% amiodarooni kontsentratsioonist. DEA jaotub organismis sarnaselt amiodarooniga ja tema jaotusruumala on 68...168 l/kg. DEA metabolism ei ole päris selge, tõenäoliselt toimub see sekundaarse dealküülimise teel primaarseteks amiinideks. Eliminatsioon toimub sarnaselt amiodaroonile, kuid tema eliminatsiooni poolväärtusaeg on isegi pikem kui amiodaroonil.

DEA farmakodünaamilist toimet inimesele ei ole piisavalt uuritud. Loomkatsetes on leitud DEA-l amiodarooniga sarnased elektrofüsioloogilised ja antiarütmilised toimed.

5.3 Prekliinilise ohutuse andmed

Ägeda toksilisuse uuringud laboriloomadel näitasid, et amiodaroon on vähetoksiline (DL_{50} on rohkem kui 3 g/kg). Pikemaajalisel manustamisel on leitud maksa- ja kopsukahjustust. Reproduktiivsusuuringute andmetel toimib amiodaroon fertiilsusele ja on embrüotoksiline, kuid teratogeenset toimet ei täheldatud. Mutageense toime kohta andmed puuduvad. 2-aastasest kartsinogeensuse uuringus rottidel põhjustas amiodaroon kilpnäärme follikulaarsete kasvajat (adenoomide ja/või kartsinoomide) esinemissageduse suurenemist mõlemast soost loomadel annustes, mis olid samaväärsed kliinilise ekspositsiooniga. Kuna mutageensuse leiud olid negatiivsed, on sellist tüüpi kasvajat 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

Bensüülalkohol (E1519)

Polüsorbaat 80

Süstevesi

6.2 Sobimatus

Amiodarooni ei tohi segada samas süstlas või infusioonipudelis teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3 ml süstelahust (150 mg amiodaroonvesinikkloriidi) ampullis: 5 ampulli pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

418003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 8.08.2003

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.10.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud **detsembris 2014**