

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amiodaron Evolan 100 mg tabletter
Amiodaron Evolan 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller amiodaronhydroklorid 100 mg respektive 200 mg, motsvarande 94,65 mg respektive 189,30 mg amiodaron.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat (58 respektive 117 mg).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELIFORM

Tablett

Amiodaron Evolan 100 mg tablett: Rund, ljusrosa till rosa, diameter 8 mm, präglad på ena sidan med "A" och på andra sidan "100".

Amiodaron Evolan 200 mg tablett: Rund, ljusrosa till rosa, diameter 10 mm, på ena sidan en skåra och präglad med "A" på vardera sidan om skåran "(A|A)" och på andra sidan "200". Skåran är ej avsedd för att dela tablett i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Allvarlig symtomgivande ventrikulär och supraventrikulär takyarytmi i samband med WPW, förmaksfladder/flimmer, även av paroxysmal natur, när annan läkemedelsterapi varit utan effekt eller orsakat oacceptabla biverkningar eller då kirurgiska ingrepp eller kateterburna ingrepp är kontraindicerade eller varit ineffektiva. Amiodaron Evolan kan även ges preoperativt i avvaktan på kirurgisk åtgärd.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosen ska individualiseras. Minsta effektiva dos ska eftersträvas. Behandlingen inleds med en uppladdningsfas med hög dos: 200 mg 3 gånger dagligen under 1 vecka och 200 mg 2 gånger dagligen i ytterligare 1 vecka. Efter denna period bör dosen minskas till 200 mg dagligen eller mindre. I sällsynta fall kan patienten behöva en större underhållsdos. Doseringen bör ses över regelbundet, i synnerhet om den överstiger 200 mg dagligen. För att undvika gastrointestinala biverkningar bör Amiodaron Evolan ges i samband med måltid.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av amiodaron hos barn har ej fastställts. För närvarande tillgängliga data beskrivs i avsnitt 5.1 och 5.2.

Behandlingskontroll

Endast läkare med stor erfarenhet av antiarytmisk behandling bör använda Amiodaron Evolan. Behandlingen ska initieras efter TSH-bestämning och kontroll av S-kalium under EKG-övervakning på sjukhus, där adekvata resurser finns för behandling av livshotande arytmier. Uppföljning och kontroll av patienterna bör skötas av ovanstående läkarkategori på sjukhusmottagning. Biverkningsmönstret kräver noggrann klinisk observation och speciella undersökningar och åtgärder inkluderande lungröntgen och lungfunktionstester. Regelbunden uppföljning av leverfunktionstester (transaminaser) rekommenderas under behandlingen (se avsnitt 4.4). Klinisk och biologisk kontroll av tyroideafunktionen bör ske under pågående behandling och under flera månader efter terapiavbrott.

4.3 Kontraindikationer

- Sinusbradykardi och sinoatrialt hjärtblock.
- Sick sinus syndrome, utom till patienter med pacemaker (risk för sinus-arrest).
- Svåra atrioventrikulära retledningsrubbingar, utom till patienter med pacemaker (se avsnitt 4.4).
- Kombinerad läkemedelsterapi som kan inducera Torsades de Pointes (se avsnitt 4.5).
- Rubbad sköldkörtelfunktion.
- Känd överkänslighet mot jod, amiodaron eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Kardiella (se avsnitt 4.8)

Amiodarons farmakologiska effekt medför EKG-förändringar: QT-förlängning (pga förlängd repolarisering) med eventuell utveckling av U-vågor. Dessa förändringar är inte tecken på toxicitet. Höga doser kan ge bradykardi och överledningsstörningar med uppträdande av idioventrikulär rytm, speciellt hos äldre patienter eller under digitalisterapi. Behandling ska avslutas vid debut av rytmrubbingar såsom SA-block, bifascikulära block. AV-block II eller III.

Hjärtinsufficiens kan förvärras av Amiodaron Evolan.

Elektrolytrubbingar, speciellt hypokalemi, kan särskilt vid samtidig behandling med digitalis och/eller andra antiarytmika disponera till arytmiaaggravation med Amiodaron Evolan (proarytmisk effekt). Uppträdande av ny eller förvärrande av existerande arytmier, som kan leda till död, har rapporterats. Det är viktigt, men svårt, att skilja mellan bristande effekt av läkemedlet och proarytmisk effekt samt om det har samband med en försämring av hjärtfunktionen eller inte. Proarytmiska effekter kan inträffa vid behandling med amiodaron och då vanligen i samband med QT-förlängande faktorer såsom läkemedelsinteraktioner och/eller elektrolytrubbingar (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Allvarlig bradykardi och hjärtblock:

Livshotande fall av bradykardi och hjärtblock har setts vid användning av regimer som innehåller sofosbuvir i kombination med amiodaron. Bradykardi har i allmänhet inträffat inom några timmar till några dagar men fall har också observerats efter längre tid, upp till två veckor efter påbörjad HCV-behandling.

Amiodaron får bara ges till patienter som får regimer som innehåller sofosbuvir när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

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

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska hjärtövervakning enligt ovanstående beskrivning även ske för patienter som avbrutit sin behandling med amiodaron under de senaste månaderna och som ska påbörja regimer som innehåller sofosbuvir.

Alla patienter som använder amiodaron i kombination med sofosbuvir ska varnas för symtomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får sådana symtom.

Primär transplantatdysfunktion efter hjärttransplantation:

I retrospektiva studier har användning av amiodaron före hjärttransplantation associerats med ökad risk för primär transplantatdysfunktion.

Primär transplantatdysfunktion är en livshotande komplikation till hjärttransplantation. Tillståndet kännetecknas av vänsterkammer-, högerkammer- eller biventrikulär dysfunktion inom de första 24 timmarna efter transplantationen och där det inte finns någon identifierbar sekundär orsak (se avsnitt 4.8). Svår primär transplantatdysfunktion kan vara irreversibel. För patienter som står på väntelista för hjärttransplantation bör man överväga att använda ett annat antiarytmiskt läkemedel så tidigt som möjligt före transplantationen.

Hypertyreoidism (se nedan under Försiktighetsmått samt avsnitt 4.8)

Hypertyreoidism kan förekomma under behandlingen med amiodaron eller upp till flera månader efter utsättande av behandlingen. Läkaren bör vara uppmärksam på kliniska symtom (vanligtvis svaga) såsom viktnedgång, utveckling av arytm, angina och hjärtsvikt. Diagnosen stöds av en tydlig minskning av TSH_u i serum. Amiodaron bör då utsättas. En klinisk återhämtning sker vanligen inom 3 till 4 veckor efter att behandlingen upphört. Klinisk återhämtning föregår normalisering av tyreoidfunktionstester. Svåra fall av tyreotoxikos kan leda till död och kräver akutbehandling.

Behandlingen bör anpassas till varje enskilt fall: antityreoida läkemedel (ej alltid effektiva), beta-blockerare, kortikosteroider etc.

Pulmonella (se avsnitt 4.8)

Uppkomst av dyspné eller torrhosta kan vara relaterat till lungtoxicitet såsom interstitiell pneumonit. Lungröntgen bör utföras på patienter som får dyspné (vid ansträngning) oavsett om det sker isolerat eller i samband med försämring av allmäntillståndet (trötthet, viktnedgång, feber).

Amiodaronbehandlingen bör utvärderas eftersom interstitiell pneumonit i allmänhet är reversibel vid tidigt utsättande av amiodaron (kliniska kännetecken brukar vanligen försvinna inom 3 till 4 veckor, följt av en långsammare röntgenologisk förbättring och lungfunktionsförbättring inom flera månader) och kortikosteroidterapi bör övervägas.

Några få fall av svåra respiratoriska komplikationer, ibland fatala, har observerats oftast under perioden omedelbart efter kirurgiska ingrepp (akut adult andningsstörningssyndrom/ARDS); en möjlig förklaring är interaktion med en hög syrekonzentration (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hepatiska (se avsnitt 4.8)

Noggrann kontroll av leverfunktionen (transaminaser) rekommenderas så snart behandling med amiodaron startar samt regelbundet under behandlingen. Akut leverpåverkan (inklusive svår hepatocellulär insufficiens eller leversvikt, ibland med dödlig utgång) och kroniska leveråkommor kan förekomma efter administrering av peroral och i.v. amiodaron och inom de första 24 timmarna efter administrering av i.v. amiodaron. Amiodarondosen bör därför reduceras eller behandlingen avslutas om transaminaserna överstiger tre gånger det normala värdet.

Kliniska symtom och biologiska tecken på kroniska leveråkommor efter administrering av peroral amiodaron kan vara mindre påtagliga (leverförstoring, transaminasökning upp till 5 gånger det normala värdet) och återgår vanligen till det normala efter att behandlingen avbrutits, men fall med dödlig utgång har dock rapporterats.

Allvarliga bullösa reaktioner

Livshotande eller t.o.m. dödliga hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolis (se avsnitt 4.8). Om symtom eller tecken på Stevens-Johnsons syndrom eller

toxisk epidermal nekrolys uppstår (t.ex. progressiva hudutslag ofta med blåsor eller slemhinneskador) skall behandlingen med amiodaron omedelbart avbrytas.

Neurologiska (se avsnitt 4.8)

Amiodaron kan inducera perifer sensomotorisk neuropati och/eller myopati. Återhämtning sker vanligtvis inom flera månader efter utsättande av amiodaron, men kan ibland vara ofullständig.

Ögon (se avsnitt 4.8)

Om synen blir suddig eller försämras bör oftalmologisk undersökning inkluderande funduskopi utföras snarast.

Uppträdande av optikusneuropati och/eller optikusneurit kräver utsättande av amiodaron eftersom tillstånden kan leda till blindhet.

Graviditet (se avsnitt 4.6)

Amiodaron Evolan ska endast i exceptionella fall användas under graviditet.

Interaktioner med andra läkemedel

Kombination med följande läkemedel rekommenderas inte: beta-blockerare, kalciumflödeshämmare som sänker hjärtfrekvensen (verapamil, diltiazem), motilitetsstimulerande laxativa som kan orsaka hypokalemi, fluorokinoloner samt CYP3A4-hämmare. Ett flertal kliniskt relevanta interaktioner förutses (se avsnitt 4.5).

Hjälpämne

Eftersom ett av hjälpämnena är laktos, bör patienter med något av följande sällsynta tillstånd inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Försiktighetsmått

Eftersom biverkningar (se avsnitt 4.8) oftast är dosberoende bör minsta effektiva dos ges. Patienter ska instrueras att undvika solexponering och använda solskyddsmedel under behandlingen (se avsnitt 4.8).

Övervakning (se ovan under Varningar samt avsnitt 4.8)

Före behandlingsstart med amiodaron ska EKG tas och S-kalium mätas. Kontroll av transaminaser och EKG rekommenderas under behandlingen. Eftersom amiodaron kan inducera hypotyreoidism eller hypertyreoidism, speciellt hos patienter med tyreoidestörningar i anamnesen, rekommenderas dessutom klinisk och biologisk (TSH_u) kontroll före påbörjad behandling. Denna kontroll bör utföras under behandlingen och under flera månader efter terapiavbrott. Kontroll av TSH_u i serum ska ske när sköldkörteldysfunktion misstänks. Fall med förhöjda elektriska tröskelvärden för defibrillering och/eller pacing har rapporterats, särskilt vid kronisk användning med amiodaron. Effektiviteten hos inplanterbara defibrillatorer och/eller pacemakers kan därför påverkas. Upprepad kontroll av defibrillatorn/pacemakern rekommenderas därför innan och under behandling med amiodaron.

Tyreoidaavvikelser (se avsnitt 4.8)

Amiodaron innehåller jod och kan därför påverka upptaget av radioaktivt jod. Thyreoidafunktionstester (TSH, T3, T4) förblir dock tolkbara. Amiodaron hämmar perifer omvandling av tyroxin (T4) till trijodtyroxin (T3) och kan orsaka isolerade biokemiska förändringar (ökning av fritt T4 i serum, normalt eller något minskat fritt T3) hos kliniskt eutyreoida patienter. Det finns ingen anledning i sådana fall att avbryta behandlingen. Hypotyreoidism bör misstänkas om följande kliniska symtom (vanligtvis svaga) uppträder: viktökning, köldintolerans, nedsatt aktivitetsnivå, uttalad bradykardi. Diagnosen stöds av en tydlig ökning av TSH_u i serum. Eutyreoidism uppnås vanligen inom 1 till 3 månader efter att behandlingen upphört. I livshotande situationer kan amiodaronbehandlingen fortsätta i kombination med L-tyroxin. Doseringen av L-tyroxin justeras med hjälp av TSH-nivåerna.

Anestesi (se avsnitt 4.5 och 4.8)

Före operation bör narkosläkaren informeras om att patienten tar amiodaron.

Natrium:

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

Amiodaron har en extremt lång halveringstid (ca 50 dagar), vilket innebär att interaktioner kan inträffa lång tid efter utsättning av preparatet.

Läkemedel som inducerar torsade de pointes eller förlänger QT-intervallet

- *Läkemedel som inducerar torsade de pointes*

Kombinerad terapi med läkemedel som kan inducera torsades de pointes utgör en kontraindikation (se avsnitt 4.3):

- antiarytmika (t ex kinidin, klass 1A (t ex prokainamid), sotalol, bepridil).
- icke-antiarytmika (t ex vinkamin, erytromycin i.v., pentamidin vid parenteral administrering, terfenadin, cisaprid, vissa neuroleptika, tricykliska antidepressiva, litium, moxifloxacin, metadon, meflokin).

- *Läkemedel som förlänger QT-intervallet*

Samtidig administrering av amiodaron och läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet måste baseras på en noggrann värdering av potentiell risk och nytta för varje patient eftersom risken för torsade de pointes kan öka (se avsnitt 4.4) och patienterna ska monitoreras för QT-förlängning.

Fluorokinoloner ska undvikas hos patienter som får amiodaron.

Läkemedel som sänker hjärtfrekvensen eller orsakar automaticitets- eller överledningsproblem

Kombinerad terapi med dessa läkemedel rekommenderas ej:

Betablockerare och kalciumflödeshämmare som sänker hjärtfrekvensen (verapamil, diltiazem) eftersom störningar av automaticitet (svår bradykardi) och överledningsrubbnings kan inträffa.

Medel som kan inducera hypokalemi

Kombinerad terapi med följande läkemedel rekommenderas ej:

- motilitetsstimulerande laxativa då de kan orsaka hypokalemi och därför öka risken för torsade de pointes; annan typ av laxantium bör användas.

Försiktighet bör iakttas vid användning av följande läkemedel i kombination med Amiodaron Evolan:

- Diuretika som inducerar hypokalemi eller andra elektrolytrubbningar såsom hypomagnesi, antingen ensamma eller i kombination.
- Systemiska kortikosteroider (gluko-, mineral-), tetrakosaktid.
- Amfotericin B (i.v.).

Det är nödvändigt att förebygga uppträdande av hypokalemi eller andra elektrolytrubbningar såsom hypomagnesi (och att korrigera hypokalemi och hypomagnesi vid behov). QT-intervallet ska följas och vid Torsades de Pointes-förekomst ska antiarytmika ej ges (pacemaker vid behov, i.v. magnesium kan användas).

Generell anestesi (se avsnitt 4.4 och 4.8)

Potentiellt svåra komplikationer har rapporterats hos patienter i samband med narkos: bradykardi som ej svarar på atropin, hypotension, överledningsstörningar, minskad hjärtminutvolym.

Några få fall av svåra respiratoriska komplikationer (acute respiratory distress syndrome/ARDS), ibland fatala, har observerats oftast under perioden omedelbart efter kirurgiska ingrepp. Ett samband med tillförsel av höga syrekoncentrationer i inandningsluften kan föreligga i dessa fall.

Farmakokinetiska interaktioner

Andra produkters effekt på Amiodaron Evolan

Amiodaron metaboliseras av cytokrom P450 isoenzymerna CYP3A4 och CYP2C8 och interaktioner kan inträffa med hämmare av dessa enzymer, speciellt med potenta hämmare av CYP3A4 såsom HIV- proteashämmare (särskilt ritonavir), ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, telitromycin, klaritromycin, nefazodon eller grapefruktjuice. Kombinationen med CYP3A4 och CYP2C8 hämmare kan leda till hämning av amiodarons metabolism, med ökad plasmakoncentration av amiodaron som följd samt ökad risk för allvarliga biverkningar (t ex hjärtarytmier). Kombinationen bör undvikas. Om kombination är nödvändig bör patienten övervakas noggrant.

Amiodaron Evolans effekt på andra läkemedel

Amiodaron och/eller dess metabolit, desetylamiodaron, hämmar CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 och P- glykoprotein. Plasmakoncentrationen av läkemedel som metaboliseras av dessa enzym kan öka markant under amiodaronbehandlingen, vilket kan leda till en möjlig ökning av deras toxicitet. Nedan följer några exempel på läkemedel som kan påverkas. På grund av amiodarons långa halveringstid, kan interaktioner observeras i flera månader efter utsättande av amiodaron.

CYP3A4 substrat

Amiodarons potens som CYP3A4-hämmare är inte klarlagd *in vivo* men det kan inte uteslutas att substansen är en potent hämmare. Interaktionseffekten förväntas inträda gradvis under en period om 6-12 månader. CYP3A4 är ett viktigt läkemedelsmetaboliserande enzym och deltar i metabolismen av en lång rad läkemedel. Det rekommenderas att kontrollera om sambehandlade läkemedel metaboliseras av CYP3A4 och följa rekommendationerna i respektive läkemedels SPC för moderata till potenta CYP3A4- hämmare.

Samtidig behandling med *triazolam*, *mjöldrygealkaloider*, *eletriptan*, och *nisoldipin* rekommenderas ej.

Andra läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450 3A4: exempel på sådana läkemedel är lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin och kolkicin.

- *HMG-CoA-reduktashämmare (statiner):*

Risken för muskulär toxicitet (t.ex. rhabdomyolys) är ökad vid samtidig administrering av amiodaron och statiner som metaboliseras via CYP3A4, som simvastatin, atorvastatin och lovastatin. Det rekommenderas att man använder statiner som inte metaboliseras via CYP3A4

vid amiodaronbehandling.

- *Ciklosporin:*

Kombination med amiodaron kan öka plasmanivåerna av ciklosporin till följd av ett minskat clearance av detta läkemedel. Ciklosporindosen bör justeras.

- *Fentanyl:*

Kombination med amiodaron kan öka den farmakologiska effekten av fentanyl och öka risken för toxicitet av fentanyl.

CYP2D6 eller CYP2C9

Den fulla potensen *in vivo* är inte klarlagd men det kan inte uteslutas att amiodaron är en moderat till potent hämmare. Det rekommenderas att kontrollera om sambehandlade läkemedel metaboliseras av CYP2D6 eller CYP2C9 och följa rekommendationerna i respektive läkemedels SPC för moderata till potent CYP2D6- respektive CYP2C9- hämmare.

CYP2C9 substrat

Amiodaron ökar koncentrationen av CYP2C9-substrat såsom warfarin eller fenytoin genom hämning av cytokrom P450C9.

- *Warfarin*

Kombinationen av warfarin och amiodaron kan potentiera effekten av det orala antikoagulantiat och ökar på så sätt blödningsrisken. Det är nödvändigt att mera frekvent följa protombinnivån och justera den orala dosen av antikoagulantia de 6-12 första månaderna efter insättning och efter avbrytande av amiodaron. Monitorering rekommenderas också under amiodaronbehandling. Kombination med warfarin bör om möjligt undvikas.

- *Fenytoin*

Kombinationen av fenytoin med amiodaron kan därför leda till överdosering av fenytoin, vilket resulterar i neurologiska symtom. Klinisk uppföljning bör utföras under en period om 6-12 månader efter in- och utsättning av amiodaron och fenytoindosen reduceras om tecken på överdosering uppträder; bestäm vid behov plasmanivåerna för fenytoin.

CYP2D6 substrat

- *Flekainid*

Amiodaron hämmar metabolismen av flekainid via cytokrom P450 2D6 vilket kan leda till ökade plasmakoncentrationer av flekainid. På grund av amiodarons långa halveringstid kan effekten på flekainid öka gradvis under de första månaderna efter insättning av Amiodaron Evolan, och interaktionen kan uppstå under lång tid efter utsättning av Amiodaron Evolan. Kombinationen bör undvikas. Om detta inte är möjligt, bör flekainiddosen reduceras, plasmakoncentrationerna monitoreras och patienten övervakas noga med avseende på oönskade effekter.

P-glykoprotein substrat

- *Digoxin (Digitalis)*

Störningar av automaticitet (uttalad bradykardi) och atrioventrikulär överledning (synergistisk verkan) kan inträffa. Amiodaron ger dessutom ökade plasmakoncentrationer av digoxin genom hämning av P- glykoprotein (Pgp). EKG och digoxinplasmanivåer bör kontrolleras regelbundet under de första 6-12 månaderna efter in- eller utsättning av amiodaron under pågående digoxinbehandling och patienterna bör observeras för kliniska symtom på digitalistoxicitet. Dosjustering av digoxin kan bli nödvändig.

- *Dabigatran*

Försiktighet bör iakttas när amiodaron administreras samtidigt med dabigatran på grund av

blödningsrisken. Det kan bli nödvändigt att justera doseringen av dabigatran enligt dess produktresumé.

Andra läkemedelsinteraktioner med amiodaron (se avsnitt 4.4)

Samtidig administrering av amiodaron och en behandling som innehåller sofosbuvir kan leda till allvarlig symtomatisk bradykardi.

Om samtidig användning inte kan undvikas, rekommenderas hjärtövervakning (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Amiodaron kan påverka fostrets tyreoideafunktion samt eventuellt ge kardiell påverkan.

Embryotoxisk effekt med bl a retardation av tillväxten har noterats hos råttor och vissa möss.

Amiodaron Evolan ska därför användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning

Amiodaron passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för påverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser. Amiodaron Evolan är därför kontraindicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Amiodaron Evolan kan biverkningar som trötthet och yrsel förekomma. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar är klassificerade efter organklass och frekvens enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Amiodaron deponeras i många vävnader och kan ge upphov till allvarliga biverkningar inom skilda organsystem. Bortsett från mikroavlagringar i cornea, som kan påvisas hos nästan alla patienter på behandling med Amiodaron Evolan, kan biverkningar uppträda hos ca 30-40% av patienterna vid sedvanligt rekommenderade doser. Många av dessa har dock begränsad klinisk betydelse. De allvarligaste biverkningarna utgörs av lungtoxicitet, neuropati, arytmiaaggravation, hudreaktioner, tyreoidesjukdom och leverskada. Utsättande av behandlingen bör i dessa fall övervägas.

Biverkningarna är inte alltid reversibla vid dosreduktion och/eller utsättande av Amiodaron Evolan. På grund av amiodarons långsamma elimination kan biverkningarna kvarstå eller inträffa lång tid efter preparatets utsättande. Det finns belegg för att incidensen av allvarliga biverkningar ökar med högre dos och längre duration av behandlingen. Lägsta effektiva dos ska därför eftersträvas.

Blodet och lymfsystemet	<i>Mycket sällsynta:</i> Trombocytopeni, hemolytisk anemi, aplastisk anemi. <i>Ingen känd frekvens:</i> Granulom, inklusive benmärgsgranulom. Neutropeni, agranulocytos.
Immunsystemet	<i>Ingen känd frekvens:</i> Angioödem (Quinckes ödem). Anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock.
Endokrina systemet	<i>Vanliga:</i> Hypotyreoidism, hypertyreoidism i några fall dödlig (se avsnitt 4.4). <i>Mycket sällsynta:</i> Inadekvat ADH-sekretion (SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion).

Metabolism och nutrition	<i>Vanliga:</i> Anorexi. <i>Ingen känd frekvens:</i> Minskad aptit.
Psykiska störningar	<i>Vanliga:</i> Minskad libido <i>Ingen känd frekvens:</i> Delirium (inklusive förvirring), hallucination.
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga:</i> Extrapiramidal tremor, mardrömmar, sömnstörningar. <i>Mindre vanliga:</i> Perifer sensorisk/motorisk neuropati och/eller myopati, vanligen reversibel efter utsättande av preparatet (se avsnitt 4.4). <i>Mycket sällsynta:</i> Cerebellar ataxi, förhöjt benigt intrakraniellt tryck (pseudo-tumor cerebri), huvudvärk. <i>Ingen känd frekvens:</i> Parkinsonism, parosmi.
Ögon	<i>Mycket vanliga:</i> Mikroavlagringar i cornea, vanligtvis begränsade till området under pupillen. De är i sällsynta fall förknippade med färgade halos i bländande ljus eller dimsyn. Mikroavlagringar i cornea består av komplexa lipidavlagringar och är reversibla efter att behandlingen upphört. <i>Mycket sällsynta:</i> Optikusneuropati/neurit som kan leda till blindhet (se avsnitt 4.4).
Hjärtat	<i>Vanliga:</i> Bradykardi, vanligtvis måttlig och dosrelaterad. <i>Mindre vanliga:</i> Uppträdande av ny eller förvärrande av existerande arytm, som ibland kan leda till hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4 och 4.5). Överledningsstörningar (sinourikulärt block, AV-block av olika grader) (se avsnitt 4.4). <i>Mycket sällsynta:</i> Uttalad bradykardi eller sinusarrest hos patienter med sinusnoddysfunktion och/eller hos äldre patienter. <i>Ingen känd frekvens:</i> torsade de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkärn	<i>Mycket sällsynta:</i> Vaskulit.
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Vanliga:</i> Lungtoxicitet (alveolär/interstitiell pneumonit eller fibros, pleurit, bronchiolitis obliterans/BOOP) i några fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4). <i>Mycket sällsynta:</i> Bronkialspasm hos patienter med svår respirationssvikt och särskilt hos patienter med astma. Akut adult andningsstörningssyndrom (ARDS), ibland fatalt, vanligtvis omedelbart efter kirurgiska ingrepp (möjlig interaktion med hög syrekonzentration, se avsnitt 4.4. och 4.5). <i>Ingen känd frekvens:</i> Lungblödning.
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga:</i> Milda gastrointestinala störningar (illamående, kräkningar, smakrubbningar) som vanligen uppträder under uppladdningsfasen och avtar vid dosreduktion. <i>Vanliga:</i> Förstoppning. <i>Mindre vanliga:</i> Muntorrhet. <i>Ingen känd frekvens:</i> Pankreatit (akut).
Lever och gallvägar	<i>Mycket vanliga:</i> Isolerad förhöjning av serumtransaminaser som vanligen är måttlig (1,5 till 3 gånger det normala) i början av behandlingen (se avsnitt 4.4). Värdena kan normaliseras vid dosreduktion eller till och med spontant. <i>Vanliga:</i> Akut leverpåverkan med förhöjda serumtransaminaser och/eller ikterus, inkluderande leversvikt, i några fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4). <i>Mycket sällsynta:</i> Kronisk leverpåverkan (pseudoalkoholhepatit, cirrhos), ibland med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Hud och subkutan vävnad	<i>Mycket vanliga:</i> Fotosensivitet (se avsnitt 4.4). <i>Vanliga:</i> Skiffergrå eller blåaktig missfärgning av huden vid långtidsbehandling med höga dagliga doser. Sådana pigmenteringar försvinner sakta efter att behandlingen upphört. Eksem. <i>Mycket sällsynta:</i> Alopeci, erytem vid röntgenbehandling, hudutslag vanligtvis ospecifik, exfoliativ dermatit. <i>Ingen känd frekvens:</i> Urtikaria, allvarliga hudreaktioner som toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, bullös dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS).
Muskulo-skeletala systemet och bindväv	<i>Vanliga:</i> Proximal muskelsvaghet. <i>Ingen känd frekvens:</i> SLE-liknande syndrom.
Njurar och urinvägar	<i>Mycket sällsynta:</i> Kreatininförhöjning.
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Mycket sällsynta:</i> Epididymit, impotens. <i>Ingen känd frekvens:</i> Minskad libido.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga:</i> Trötthet, yrsel.
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<i>Ingen känd frekvens:</i> Primär transplantatdysfunktion efter hjärttransplantation (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Begränsad information finns tillgänglig avseende akut överdosering med amiodaron. Enstaka fall har förekommit av sinusbradykardi, hjärtblock, ventrikulär takykardi, torsades de pointes, cirkulationssvikt och leverpåverkan. Beroende på farmakokinetiken för amiodaron, bör patienten följas upp tillräckligt länge, särskilt avseende hjärtstatus.

Toxicitet

2,6 och 6 g till vuxna gav lindrig-måttlig intoxikation.

Symtom

Yrsel, huvudvärk. AV-block, bradykardi, arytmier, hjärtsvikt. Blodtrycksfall. Illamående, kräkningar (se även avsnitt 4.8).

Behandling

Om befogat ventrikeltömning, kol i upprepade doser. Vid bradykardi och AV-block atropin, ev. isoprenalin eller pacemaker. Vid cirkulationssvikt lämpligt monitorera hemodynamiken och med ledning härav ge vätska i.v., dobutamin och ev. noradrenalin. Vid ventrikulära arytmier ev. magnesiumsulfatinfusion. Vid cirkulationsstillestånd kan återupplivningsåtgärder under flera timmar vara befogat. Symtomatisk behandling. Varken amiodaron eller dess metaboliter kan avlägsnas genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Retbarhetsnedsättande
medel ATC-kod: C01BD01

Antiarytmiska egenskaper

- Förlängning av hjärtfibers aktionspotentials fas 3 genom hämning av kaliumkanalen. Förlängningen är ej relaterad till hjärtats frekvens. (Klass III enligt Vaughan William's klassifikation).
- Reducerad sinus automaticitet ledande till bradykardi, som ej svarar på atropin.
- Icke-kompetitiv alfa- och beta-adrenergisk blockad.
- Förlångsammad sinoaurikulär, förmaks- och nodal retledning, som är mer uttalad vid snabb rytm.
- Ingen förändring av intraventrikulär retledning.
- Ökning av den refraktära perioden och minskning av den myokardiella retbarheten på förmaks-, nodal och kammarnivå.
- Förlängd refraktärperiod i accessoriska atrioventrikulära banor med förlångsammad överledning.

Antiischemiska egenskaper

- Måttlig sänkning av perifert motstånd och minskning av hjärtfrekvensen ledande till minskat syrebehov.
- Icke-kompetitiva alfa- och beta-adrenerga antagonistiska egenskaper.
- En direkt dilaterande effekt på koronarkärlen.

Övrigt

- Ingen signifikant negativt inotrop effekt och bibehållen minutvolym.

Pediatrik population

Inga kontrollerade pediatrika studier har utförts.

I publicerade studier utvärderades säkerheten av amiodaron hos 1118 pediatrika patienter med olika slags arytmier. Följande doser användes i pediatrika kliniska studier.

Oralt

- Laddningsdos: 10 till 20 mg/kg/dag i 7 till 10 dagar (eller 500 mg/m²/dag om uttryckt per kvadratmeter)
- Underhållsdos: minsta effektiva dos bör användas, enligt individuellt svar kan det variera mellan 5 till 10 mg/kg/dag (eller 250 mg/m²/dag om uttryckt per kvadratmeter)

Intravenöst

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

Om nödvändigt kan oral behandling initieras samtidigt som vanlig laddningsdos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Amiodaron tas upp långsamt i kroppen och har en hög vävnadsaffinitet, särskilt i fettvävnad. Oral biotillgänglighet varierar mellan 30 och 80% (medelvärde ca 50%). Vid engångstillförelse uppnås maximal plasmakoncentration efter 3 till 7 timmar. Proteinbindningen är hög (ca 96%) och den skenbara distributionsvolymen är mycket hög. Eliminationen är varierande och långsam med en rapporterad halveringstid från 20 till 100 dagar efter långtidsbehandling och steady-state för plasmakoncentrationen uppnås efter en till flera månader. Amiodaron metaboliseras av cytokrom P450 isoenzymerna CYP3A4 och CYP2C8 i levern och elimineras via gallan. Utsöndringen i urinen är minimal. Eliminationen av amiodaron tycks vara snabbare hos barn än hos vuxna.

Huvudmetaboliten är desetylamiodaron, som under långtidsbehandling når plasmanivåer som är lika stora som modersubstansens. Den farmakologiska aktiviteten av denna metabolit har inte klarlagts. Både amiodaron och desetylamiodaron har varit mätbara i plasma minst 3 månader efter avslutad långtidsbehandling. Amiodaron och desetylamiodaron uppvisar potential *in vitro* att hämma CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 samt CYP2C8. Amiodaron

och desetylamiodaron har också potential att hämma vissa transportörer såsom P-glykoprotein och organisk katjon-transportör (OCT2). *In vivo*-data beskriver amiodaroninteraktioner på CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 och P-gp-substrat. Plasmakoncentrationen av amiodaron är inte förhöjd hos patienter med nedsatt njurfunktion, vilket tillåter administrering av vanliga doser till dessa patienter. Farmakokinetiken vid leverinsufficiens är inte klarlagd.

Efter avbrytande av behandlingen fortsätter eliminationen under flera månader. En kvardröjande effekt, som kan vara från 10 dagar och upp till en månad, bör beaktas.

Pediatrisk population

Inga kontrollerade pediatrika studier har utförts. I de begränsade tillgängliga publicerade data hos pediatrik population sågs inga skillnader jämfört med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på råttor orsakade amiodaron en ökning av follikulära tumörer (adenom och/eller karcinom) i sköldkörteln hos båda könen vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. Eftersom fynden angående mutagenicitet var negativa, torde mekanismen för induktion av denna typ av tumör vara epigen snarare än genotoxisk. Hos möss uppkom inte karcinom, men en dosberoende follikulär sköldkörtelhyperplasi observerades. Dessa effekter på sköldkörteln hos råttor och möss beror mest sannolikt på verkningarna av amiodaron på syntes och/eller frisättning av sköldkörtelhormoner. Relevansen av dessa fynd hos människa är låg.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium

Allurarött AC aluminiumlack

Pregelatiniserad stärkelse

Polysorbat 80

Povidon
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Talk
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Alu/PVC/PVDC blister innehållande 10, 20, 30, 32, 40, 50, 56, 60, 70, 80, 90, 100, 103, 104, eller 105st tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 61655
200 mg: 61656

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2022-01-31
Datum för det första godkännandet: 2027-01-31

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-02-23