

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

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

Hjälpämne med känd effekt:

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar, blekgul, steril lösning.

pH 3,5–4,5

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

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

Amiodaronhydroklorid kan användas före elkonvertering.

4.2 Dosering och administreringssätt

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

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

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

Dosering

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

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

Övergång från intravenös till oral behandling

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

Barn och ungdomar

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

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

Äldre

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

Hjärt-lungräddning

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

Information om inkompatibiliteter finns i avsnitt 6.2.

Nedsatt lever- och njurfunktion

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

Administreringssätt

Intravenös användning.

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

4.3 Kontraindikationer

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

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

Innehåller bensylalkohol (22,2 mg/ml).

Bensylalkohol kan orsaka toxiska och allergiska reaktioner.

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

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

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

Administrering:

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

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

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

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

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

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

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

- Överväg att använda inlinefilter som en ytterligare försiktighetsåtgärd.

Hjärtat

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

Amiodaron har låg proarytmisk effekt. Uppkomst av nya arytmier eller förvärrade behandlade arytmier, ibland med dödlig utgång, har rapporterats. Det är viktigt, men svårt, att skilja på bristande effekt hos preparatet och proarytmisk effekt, oavsett om detta har samband med ett förvärrat kardiellt tillstånd eller ej. Proarytmiska effekter uppstår generellt sett i samband med QT-förlängningsfaktorer som läkemedelsinteraktioner och/eller elektrolytrubbningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Trots förlängning av QT-intervallet uppvisar amiodaron låg risk för utlösande av torsade de pointes.

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

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

Allvarlig bradykardi och hjärtblock efter sofosbuvir

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

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

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

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

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

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

Primär transplantatdysfunktion efter hjärttransplantation:

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

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

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

Allmän anestesi:

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

Endokrina systemet (se avsnitt 4.8)

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

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

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum (se avsnitt 4.8)

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

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

Lever och gallvägar (se avsnitt 4.8)

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

Svåra bullösa reaktioner:

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

Ögon (se avsnitt 4.8):

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

Läkemedelsinteraktioner (se avsnitt 4.5)

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

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

Fluorokinoloner

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

Läkemedel som är hjärtfrekvenssänkande och orsakar automaticitet eller överledningsrubbningar

Kombinerad behandling med följande preparat rekommenderas ej:

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

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

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

Allmän anestesi

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

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

Amiodaronhydroklorids inverkan på andra läkemedel

Amiodaron och/eller dess metabolit desetylamiodaron hämmar CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 samt P-glykoprotein och kan öka exponeringen för dessas substrat. På grund av amiodarons långa halveringstid kan interaktioner observeras i flera månader efter utsättning av amiodaron.

Pgp-substrat

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

Digoxin

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

Dabigatran

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

CYP2C9-substrat

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

Warfarin

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

Fenytoin

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

CYP2D6-substrat

Flekainid

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

CYP P450 3A4-substrat

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

- Cyklosporin: nivåer av cyklosporin i plasma kan öka till så mycket som tvåfaldiga nivåer vid samtidig användning. En minskning av cyklosporindosen kan vara nödvändig för att bibehålla plasmakoncentrationen inom behandlingsintervallet.
- Statiner: risken för muskeltoxicitet (t.ex. rabdomyolys) ökar vid samtidig administrering av amiodaron och statiner som metaboliseras av CYP 3A4, som exempelvis simvastatin, atorvastatin och lovastatin. Vid behandling med amiodaron rekommenderas användning av en statin som inte metaboliseras av CYP 3A4.
- Andra läkemedel som metaboliseras av cytokrom P450 3A4: exempelvis lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin och kolchicin.

Interaktioner med substrat av andra CYP 450 -isoenzymer

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

Andra produkters inverkan på amiodaronhydroklorid

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Amiodaronhydroklorid kan påverka förmågan att köra eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

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

Tabell 1: Biverkningsfrekvenser

Organ-system-	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	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)
<u>Blodet och lymf-systemet</u>						- Hos patienter som tar amiodaron har fynd av benmärgs-granulom förekommit. Den kliniska betydelsen av detta är inte känd. - Neutropeni - Agranulocytos
<u>Immun-systemet</u>					Anafylaktisk chock.	Angioneurotiskt ödem (Quinckes ödem)
<u>Endokrina systemet</u>					- Inadekvat ADH-sekretion (SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion)	Hyper-tyreoidism, ibland fatal (se avsnitt 4.4). Hypotyreoidism
<u>Psykiska störningar</u>		Minskad libido				- Delirium (inklusive förvirring) - Hallucination
<u>Centrala och perifera nerv-systemet</u>		Extra-pyramidal tremor	Perifer senso-motorisk neuropati och/eller myopati, oftast reversibel vid utsättning av preparatet		Benign intrakraniell tryckökning (pseudotumor cerebri). Huvudvärk	
<u>Ögon</u>	Mikro-avlagringar på hornhinnans främre yta uppträder hos nästan alla patienter och begränsas					Optisk neuropati/ neurit, som kan övergå i blindhet (se avsnitt 4.4).

Organ-system-	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, < 1/10)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000)	Mycket sällsynta (< 1/10\ 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
	vanligtvis till området under pupillen. Dessa kan medföra intryck av färgade ringar eller dimsyn vid bländande ljus. Avlagringarna försvinner oftast inom 6-12 månader efter avslutad behandling med amiodaron-hydroklorid.					
<u>Hjärtat</u>		Dosberoende bradykardi			Allvarlig bradykardi (vid dysfunktion i sinusknutan samt hos äldre) eller (mer sällsynt) sinusarrest: detta kan nödvändiggöra utsättning av behandling. Uppträdande av ny eller förvärrande av existerande arytm, som ibland följs av hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4 och 4.5). Överledningsstörning (sinoatriellt block, AV-block).	Torsades de pointes (se avsnitt 4.4)
<u>Blodkär</u>		Hypotoni och ökad			Värme-svallningar	

Organ-system-	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
		hjärtfrekvens omedelbart efter injektion. Dessa är i allmänhet måttliga och övergående. Kraftigt blodtrycksfall eller chock har rapporterats efter överdosering eller för snabb injektion (bolusinjektion).				
<u>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</u>					Interstitiell pneumonit eller fibros, ibland dödlig (se avsnitt 4.4). Andnödssyndrom hos vuxna, ibland med dödlig utgång. Bronkospasm och/eller apné hos patienter med allvarliga andningsproblem, särskilt patienter med astma.	
<u>Magtarmkanalen</u>					Illamående	Pankreatit (akut)
<u>Lever och gallvägar</u>					En lindrig till måttlig ökning i transaminaser (1,5 till 3 gånger över det normala) i början av	

Organ-system-	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
					behandlingen. Ökningen är vanligen övergående och värdena normaliseras spontant efter dossänkning. Akut leverfunktions-störning med ökade serum-transaminaser och/eller gulsot, inklusive leversvikt ibland med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).	
<u>Hud och subkutan vävnad</u>		Eksem.			Svettning	- Urtikaria. - Allvarliga hud-reaktioner som toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, bullös dermatit, läkemedels-reaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS).
<u>Muskulo-skeletala systemet och bindväv</u>						Ryggsmärtor
Reproduktionssystem och bröst-störningar						Minskad libido
<u>Allmänna symtom och/eller symtom vid administ-</u>		Allmänna symtom och/eller symtom vid		Hjälpämnet bensyl-alkohol kan orsaka överkänslig-		

Organ-system-	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
<u>rerings-stället</u>		administrerings-stället smärta, erytem, ödem, nekros, extravasering, infiltration, inflammation, induration, tromboflebit, flebit, cellulit, infektion, pigmentförändringar.		hetsreaktioner.		
<u>Skador, förgiftningar och procedurkomplikationer</u>						Primär transplantatdysfunktion efter hjärttransplantation (se avsnitt 4.4).

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Det finns ingen information avseende överdosering med intravenös amiodaron.

Vid akut överdosering eller för snabb intravenös administrering kan följande observeras: illamående, kräkningar, förstoppning, svettningar, bradykardi och förlängt QT-intervall. Efter kraftig överdosering kan hypotoni, hjärtblock och torsades de pointes även förväntas. I exceptionella fall kan hypertyreos förekomma.

Efter kraftig överdosering måste långtidsövervakning av EKG utföras. Inläggning på intensivvårdsavdelning bör övervägas. Hypotoni kan behandlas med infusionsvätskor eller kärlsammandragande medel. Användning av alfa- eller betaadrenerga medel eller tillfällig hjärtstimulering kan vara indicerade. Klass IA och III antiarytmika bör undvikas eftersom de associeras med förlängning av QT-intervallet och induktion av torsades de pointes. Ytterligare behandling bör vara understödjande och symtomatisk.

Amiodaron och dess metabolit kan inte dialyseras.

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Amiodaron är ett joderat bensofuranderivat och klassas som ett klass III antiarytmikum på grund av sin förmåga att förlänga hjärtats aktionspotential i både arteriella och ventrikulära myocyter genom blockad av hjärtats K^+ -kanaler (främst den snabba komponenten av den sena återställande K^+ -strömmen, I_{Kr}). Därmed förlängs aktionspotentialens refraktärperiod, vilket leder till depression av ektopier och reentryarytmier samt till förlängning av QTc-intervallet i EKG. Amiodaron blockerar dessutom hjärtats Na^+ -flöde (klass I effekt) och Ca^{2+} -flöde (klass IV effekt). Den senare kan leda till förlängsammad överledning genom sinusknutan och AV-knutan.

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

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

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

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

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

I ARREST-studien ingick 504 patienter med hjärtstillestånd utanför sjukhus till följd av kammarflimmer, eller pulslös kammartakykardi refraktär mot 3 eller fler stötar från en hjärtstartare samt adrenalin. Patienter gavs antingen 300 mg amiodaron utspädd i 20 ml glukos 50 mg/ml som en snabb injektion i en perifer ven (246 patienter) eller placebo (258 patienter). Av de 197 patienterna (39 %) som

överlevde resan till sjukhus minskade amiodaron signifikant risken för återupplivning och sjukhusinläggning: 44 % i gruppen som behandlades med amiodaron jämfört med 34 % i gruppen som fick placebo ($p=0,03$). Efter justering för andra oberoende indikatorer var kvoten för sjukhusinläggning 1,6 (95 % konfidensintervall, 1,1 till 2,4; $p=0,02$) i gruppen som fick amiodaron jämfört med placebogruppen. Frekvensen för hypotoni (59 % jämfört med 25 %, $p=0,04$) och bradykardi (41 % jämfört med 25 %, $p=0,004$) var högre hos patienter som fick amiodaron än hos patienter som fick placebo.

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

Barn och ungdomar:

Inga kontrollerade studier med barn har gjorts.

I publicerade studier har amiodarons säkerhet utvärderats hos 1118 barnpatienter med olika arytmier. Följande doser användes i kliniska barnstudier.

Oralt

- Laddningsdos: 10 till 20 mg/kg/dag under 7 till 10 dagar (eller 500 mg/m²/dag om den uttrycks per kvadratmeter),
- Underhållsdos: Minsta effektiva dosen bör användas; i enlighet med individuell respons kan den variera mellan 5 till 10 mg/kg/dag (eller 250 mg/m²/dag om den uttrycks per kvadratmeter).

Intravenöst

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

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Amiodaron elimineras långsamt och har en uttalad vävnadsaffinitet.

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

Intravenös administrering

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

För att uppnå vävnadsmättnad måste behandlingen fortsätta intravenöst eller oralt.

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

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

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

På grund av låg elimination via njurarna kan vanliga doser administreras till patienter med njurinsufficiens.

Efter utsättande av amiodaron fortsätter eliminationen under flera månader.

Barn och ungdomar:

Inga kontrollerade barnstudier har gjorts. I de begränsade publicerade data som finns tillgängliga om barnpatienter noterades ingen skillnad jämfört med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I långtidstoxicitetsstudier har amiodaron orsakat lungskador (fibros och fosfolipidos hos hamster, råtta och hund). Lungtoxicitet tycks främst ha orsakats av fria radikaler och rubbad energibildning i celler. Dessutom orsakar amiodaron leverskada hos råtta. Beträffande genotoxicitet har *in vitro* Ames test och *in vivo* mikronukleustest på benmärg på mus utförts. Båda studier gav negativa resultat.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80 (E433)
Bensylalkohol (E1519)
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

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

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnade ampuller: 2 år.

Beredda lösningar:

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

Ur mikrobiologisk synvinkel bör beredd lösning användas omedelbart.

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

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Förvara ampullerna i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Förpackningsstorlekar:

5 & 10 ampuller á 3 ml

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

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

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

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

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

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

27897

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-11-04

Datum för den senaste förnyelsen: 2015-07-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-06-29