

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Cordarone 50 mg/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml innehåller 50 mg amiodaronhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: bensylalkohol 20 mg/ml (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning

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. Cordarone kan även ges preoperativt i avvaktan på kirurgisk åtgärd.

4.2 Dosering och administreringsätt

Intravenös infusion

Intravenös infusion är att föredra närhelst det är möjligt. Rekommenderad dos är 5 mg/kg kroppsvikt givet via intravenös infusion under en period av 20 minuter till 2 timmar så långsamt som möjligt beroende på den kliniska bilden. Denna mängd ges som en utspädd lösning i 250 ml glukos 50 mg/ml. Denna kan följas av upprepade infusioner upp till 1200 mg (d.v.s. ungefär 15 mg/kg kroppsvikt) per 24 timmar, där infusionshastigheten regleras på basis av kliniskt svar.

Intravenös injektion (se avsnitt 4.4)

Undantagsvis, där alternativ behandling misslyckats och endast vid en hjärtintensivvårdsavdelning med kontinuerlig tillgång till EKG-övervakning, kan medlet ges som långsam injektion av 150-300 mg i 10-20 ml glukos 50 mg/ml. Rekommenderad dos är 5 mg/kg kroppsvikt, injicerat under minst 3 minuter. Intravenös injektion bör inte upprepas förrän 15 minuter efter den första injektionen.

Avancerad hjärt-lungräddning vid ventrikelflimmer som inte svarar på defibrillering:

Intravenös startdos är 300 mg (eller 5 mg/kg kroppsvikt) som spädes med glukos 50 mg/ml till 20 ml och injiceras snabbt. En extra intravenös dos på 150 mg (eller 2,5 mg/kg kroppsvikt) kan övervägas om kammarflimmer kvarstår.

Oral behandling skall initieras snarast efter adekvat respons och den intravenösa behandlingen skall gradvis minskas. Upprepad eller kontinuerlig infusion via perifera vener kan leda till lokal inflammationsreaktion (tromboflebit), och tillförsel via central venkateter rekommenderas.

Pediatrik population

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

På grund av förekomst av bensylalkohol skall intravenös amiodaron användas med största försiktighet hos nyfödda, spädbarn och barn upp till 3 år (se avsnitt 4.4).

Behandlingskontroll

Endast läkare med stor erfarenhet av antiarytmisk behandling bör använda Cordarone. Behandlingen skall initieras 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 (se avsnitt 4.8). Regelbunden uppföljning av leverfunktionstester (transaminaser) rekommenderas under behandlingen (se avsnitt 4.8). Injektionsvätska bör användas endast när resurser för hjärtövervakning och defibrillering finns.

4.3 Kontraindikationer

- Sinusbradykardi och sinoatrialt hjärtblock.
- Sick sinus syndrome, utom till patienter med pacemaker (risk för sinus-arrest).
- AV-block, bi- eller trifascikulära retledningsrubbingar, utom till patienter med pacemaker (se avsnitt 4.4).
- Kombinerad läkemedelsterapi som kan inducera Torsades de Pointes (se avsnitt 4.5).
- Cirkulatorisk kollaps, grav arteriell hypotension.
- Intravenös bolusinjektion är kontraindicerad vid hypotension, uttalad respiratorisk insufficiens, kardiomyopati eller hjärtsvikt (kan förvärras).
- Rubbad sköldkörtelfunktion.
- Känd överkänslighet mot jod, amiodaron eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Amning (se avsnitt 4.6).

Dessa kontraindikationer gäller inte vid användning vid avancerad hjärt-lungräddning vid ventrikelflimmer som inte svarar på defibrillering.

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Specifikt för intravenös injektion (se även avsnitt 4.3)

Intravenös injektion rekommenderas generellt inte på grund av hemodynamiska risker (svår hypotension, cirkulatorisk kollaps), intravenös infusion är att föredra närhelst det är möjligt. Intravenös injektion ska endast ges i nödsituationer när alternativ behandling har misslyckats och bara på intensivvårdsavdelning med kontinuerlig övervakning (EKG, blodtryck). Dosering är 5 mg/kg kroppsvikt. Amiodaron bör injiceras under minst 3 minuter och intravenös injektion bör inte upprepas förrän 15 minuter efter den första injektionen. Vid avancerad hjärt-lungräddning vid ventrikelflimmer som inte svarar på defibrillering kan dock snabbare injicering vara nödvändig. Blanda inte andra läkemedel i samma spruta. Injicera inte andra läkemedel i samma injektionskanal. När behandling ska fortsätta, övergå till intravenös infusion (se avsnitt 4.2). På grund av otillräcklig dokumentation rekommenderas inte användning av outspädd injektionsvätska.

Kardiella

Vid svåra retledningsrubbingar hos patienter med pacemaker kan intravenöst amiodaron användas under telemetriövervakning vid speciellt anpassade enheter.

Höga doser kan ge bradykardi och överledningsstörningar med uppträdande av idioventrikulär rytm, speciellt hos äldre patienter eller under digitalisterapi.

Hjärtinsufficiens kan förvärras av Cordarone speciellt efter intravenös tillförsel.

Elektrolytrubbningar, speciellt hypokalemi, kan särskilt vid samtidig behandling med digitalis och/eller andra antiarytmika disponera till arytmiaaggravation med Cordarone (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 elektrolytrubbningar (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 vänsterkammar-, högerkammar- 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.

Pulmonella

Uppkomst av dyspné eller torrhosta kan vara relaterat till lungtoxicitet såsom interstitiell pneumonit. Mycket sällsynta fall av interstitiell pneumonit har rapporterats med intravenöst amiodaron. När diagnosen misstänks, bör lungröntgen utföras. Amiodaronbehandling bör utvärderas, eftersom interstitiell pneumonit vanligtvis är reversibel efter tidig utsättning av amiodaron, och kortikosteroidbehandling bör övervägas (se avsnitt 4.8).

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 nekrolys (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.

Ögon (se avsnitt 4.8)

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

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

Graviditet (se avsnitt 4.6)

Cordarone skall 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).

Försiktighet

Intravenöst amiodaron skall bara användas på speciellt anpassade enheter under kontinuerlig övervakning (EKG, blodtryck).

För att undvika reaktioner på injektionsstället bör intravenöst amiodaron administreras med central venkateter när det är möjligt (se avsnitt 4.8).

Försiktighet bör iaktas vid hypotension, uttalad respiratorisk insufficiens, okompenserad kardiomyopati eller svår hjärtsvikt.

Bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller 60 mg bensylalkohol i varje 3 ml ampull vilket motsvarar 20 mg/ml.

Bensylalkohol kan ge allergiska reaktioner.

Intravenös administrering av bensylalkohol har associerats med allvarliga biverkningar och dödsfall hos nyfödda ("gaspingsyndrom"). Minsta mängd bensylalkohol där toxicitet kan inträffa är inte känt, med en ökad risk hos yngre barn på grund av ackumulering.

Stora volymer av bensylalkohol ska användas med försiktighet och bara om absolut nödvändigt, speciellt hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion och under graviditet och amning, på grund av risk för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

För effekter under graviditet och amning se avsnitt 4.6.

Anestesi (se avsnitt 4.5)

Före operation bör narkosläkaren informeras om att patienten tar amiodaron.

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 överledningsrubbingar 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 iakttagas vid användning av följande läkemedel i kombination med Cordarone:

- 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 skall följas och vid Torsades de Pointes-förekomst skall 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 Cordarone

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, itraconazol, 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.

Cordarones effekt på andra läkemedel

Amiodaron och/eller dess metabolit, desetylamiodaron, hämmar CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 och P-glykoprotein. Plasmakoncentrationerna 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. rabdomyolys) 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. Ciklosporinosen 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 potenta CYP2D6- respektive CYP2C9- hämmare.

CYP2C9 substrat

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

- *Warfarin*

Kombinationen av warfarin och amiodaron kan potentiella effekten av det orala antikoagulantia 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 behandling med amiodaron. Monitorering rekommenderas också under amiodaronbehandling. Kombination med warfarin bör om möjligt undvikas.

- *Fenytoin*

Kombinationen av fenytoin och 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 Cordarone, och interaktionen kan uppstå under lång tid efter utsättning av Cordarone. 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 iaktas 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 tyreoidfunktion samt eventuellt ge kardiell påverkan. Embryotoxisk effekt med bl a retardation av tillväxten har noterats hos råttor och vissa möss. Cordarone skall 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. Cordarone är därför kontraindicerat under amning.

Stora volymer av bensylalkohol ska användas med försiktighet och bara om absolut nödvändigt, under graviditet och amning, på grund av risk för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Amiodaron deponeras i många vävnader och kan ge upphov till allvarliga biverkningar inom skilda organsystem. Många av dessa har dock begränsad klinisk betydelse. De allvarligaste biverkningarna utgörs av lungtoxicitet, arytmiaaggravation, hudreaktioner och leverpåverkan. Utsättning av behandlingen måste i dessa fall övervägas. Biverkningarna är inte alltid reversibla vid dosreduktion och/eller utsättning av Cordarone. På grund av amiodarons långsamma elimination kan biverkningarna kvarstå viss tid efter preparatets utsättning.

Nedanstående biverkningar förekommer vid korttidsanvändning av Cordarone:

Blodet och lymfsystemet	<i>Ingen känd frekvens:</i> Neutropeni, agranulocytos.
Immunsystemet	<i>Mycket sällsynta:</i> Anafylaktisk chock. <i>Ingen känd frekvens:</i> Angioödem (Quinckes ödem). Anafylaktisk reaktion.
Endokrina systemet	<i>Ingen känd frekvens:</i> Hypertyreoidism. <i>Mycket sällsynta:</i> Inadekvat ADH-sekretion (SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion).
Psykiska störningar	<i>Vanliga:</i> Minskad libido. <i>Ingen känd frekvens:</i> Delirium (inklusive förvirring), hallucination.
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mycket sällsynta:</i> Förhöjt benigt intrakraniellt tryck (pseudo-tumor cerebri), huvudvärk.
Ögon	<i>Ingen känd frekvens:</i> Optikusneuropati/neurit som kan leda till blindhet (se avsnitt 4.4).
Hjärtat	<i>Vanliga:</i> Bradykardi (vanligen måttlig). <i>Mycket sällsynta:</i> Uttalad bradykardi, sinuserrest som kräver att behandlingen avbryts, speciellt hos patienter med sinusnoddysfunktion och/eller hos äldre patienter. Uppträdande av ny eller förvärrande av existerande arytmier, som ibland kan leda till hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4 och 4.5). <i>Ingen känd frekvens:</i> torsade de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5)
Blodkärl	<i>Vanliga:</i> Hypotension (vanligen måttlig och övergående). Fall av svår hypotension eller kollaps har rapporterats efter överdosering eller för snabb injektion.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Mycket sällsynta:</i> Interstitiell pneumonit eller fibros, ibland fatala (se avsnitt 4.4), svåra respiratoriska komplikationer (ARDS), ibland fatala (se avsnitt 4.4 och 4.5), bronkospasm och/eller apné hos patienter med svår respirationssvikt, speciellt hos astmapatienter.
Magtarmkanalen	<i>Mycket sällsynta:</i> Illamående. <i>Ingen känd frekvens:</i> Pankreatit (akut).
Lever och gallvägar	<i>Mycket sällsynta:</i> Isolerad förhöjning av serumtransaminaser som vanligen är måttlig (1,5 till 3 gånger det normala) i början av behandlingen. Värdena kan normaliseras vid dosreduktion eller till och med spontant. Akut leverpåverkan med förhöjda serumtransaminaser och/eller ikterus, några fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).
Hud och subkutan vävnad	<i>Vanliga:</i> Eksem. <i>Ingen känd frekvens:</i> Urtikaria, allvarliga hudreaktioner som toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, bullös dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS).
Muskuloskeletal systemet och bindväv	<i>Ingen känd frekvens:</i> Ryggsmärta.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Vanliga:</i> Reaktionen på injektionsstället som smärta, erytem, ödem, nekros, extravasation, infiltration, inflammation, induration, tromboflebit, flebit, cellulit, infektion, pigmentförändringar. <i>Mycket sällsynta:</i> Flush/värmekänsla, svettning.
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 Överdoser

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 ovan 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

- Minskad hjärtkontraktilitet huvudsakligen vid intravenös injektion men bibehållen minutvolym.

Säkerhet och effekt av intravenöst amiodaron har utvärderats i två randomiserade, dubbelblinda kliniska studier hos patienter med hjärtstillestånd utanför sjukhus på grund av ventrikelflimmer som inte svarat på epinefrin.

I ARREST-studien jämfördes amiodaron (300 mg i singel dos utspädd i 20 ml 5% dextros, 246 patienter) med placebo (258 patienter). Överlevnadsfrekvensen var vid ankomst till sjukhus 44% för amiodaron och 34% för placebo ($p=0,03$).

I ALIVE-studien jämfördes amiodaron (5 mg/kg utspädd i 30 ml 5% dextros, 180 patienter) med lidokain (1,5 mg/kg, 167 patienter). Överlevnadsfrekvensen var vid ankomst till sjukhus 23% för amiodaron och 12 % för lidokain ($p=0,009$).

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

Intravenös tillförsel

Vid intravenös tillförsel ses snabbare effekt än vid peroral, ibland inom 1 timme och för de flesta patienter inom 1 dygn. Efter injektion sjunker blodkoncentrationen av amiodaron snabbt allteftersom vävnadsmättnad uppnås; effektiviteten når sitt maximum 15 minuter efter injektion och faller sedan under de påföljande 4 timmarna. Om upprepad injektion ej ges elimineras preparatet successivt.

Peroral tillförsel

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 engångstillförsel 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 moderssubstansens. 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.

Pediatrik 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

Bensylalkohol, Polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor.

6.2 Inkompatibiliteter

Beroende på farmaceutiska karakteristika bör koncentrationer under 600 mg/l ej användas. Endast 5% glukos skall användas. Blanda ej med andra läkemedel i infusionslösningen.

Vid intravenös injektion skall Cordarone ej blandas med andra läkemedel i samma spruta. När behandlingen skall fortsätta, övergå till intravenös infusion.

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 rekommenderas användning av infusionsset som inte innehåller DEHP vid administrering av amiodaron infusionslösning.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ampuller 10x3 ml, 6x3 ml. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Se avsnitt 6.2.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

10572

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1987-05-08/2014-06-01

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-02-15