

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cordarone

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 tablett inneholder:

Amiodaronhydroklorid 100 mg

Amiodaronhydroklorid 200 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tabletter.

Runde m/delestrek. Bikonvekse, diameter 8,7 resp. 10,5 mm. Hvite/gulhvite merket med en pregning og 100 resp. 200.

Delestreken er kun ment for å lette delingen slik at det blir enklere å svelge tablettene, og ikke for å dele den i like doser.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Terapeutisk og profylaktisk mot livstruende eller sterkt invalidiserende arytmier hvor andre antiarytmika har hatt utilstrekkelig effekt eller uakseptable bivirkninger.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Behandlingen bør påbegynnes og følges opp av lege med erfaring i diagnostikk og behandling av hjerterytmeforstyrrelser. Individuell dosering. Det er viktig at lavest mulige effektive dose benyttes på grunn av faren for bivirkninger.

Innledningsdose: 200 mg 3 ganger daglig i en uke. Høy startdose er nødvendig fordi virkningen inntreffer langsomt.

Vedlikeholdsdose: Annen uke gis 200 mg 2 ganger daglig. Deretter minste effektive dose, vanligvis 200 mg daglig eller mindre. Cordarone kan tas med ulike intervaller, f.eks. 100 mg daglig eller 200 mg annenhver dag. Opphold i behandlingen 2 dager i uken kan anbefales. Dette skyldes preparatets farmakokinetikk.

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt av amiodaron hos barn har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Eldre: Det foreligger ikke opplysninger som tyder på at anbefalt dosering bør avvike fra andre aldersgrupper, men eldre kan ha større risiko for utvikling av bradykardi og ledningsforstyrrelser ved for høye doser. Tyreoideafunksjonen må overvåkes særlig nøye.

Administrasjonsmåte

Oral bruk. Tablettene tas til måltid.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent overfølsomhet overfor jod
- Sinusbradykardi, sinoatriell (SA) blokk og sick sinus syndrome, dersom pasienten ikke har

pacemaker (fare for sinus arrest).

- Alvorlige atrioventrikulære (AV) ledningsforstyrrelser, dersom pasienten ikke har pacemaker.
- Tyreoidadysfunksjon, inklusiv hypertyreose.
- Kombinasjonsbehandling som kan indusere torsades de pointes (se pkt. 4.5).
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forstyrrelser i hjertefunksjon (se pkt. 4.8):

Amiodaron induserer EKG-forandringer med forlenget QT-tid (på grunn av forlenget repolarisering) med en mulighet for dannelse av U-bølger. Dette er ikke et tegn på toksiske virkninger av amiodaron, snarere et bevis på preparatets farmakologiske effekt.

Hos eldre kan en mer uttalt bradykardi inntreffe.

Behandlingen skal stoppes hvis det oppstår AV-blokk av grad II eller III, SA-blokk eller bifascikulær blokk.

Det har vært rapportert tilfeller av nyoppståtte arytmier samt forverring av behandlede arytmier, noen ganger med dødelig utfall. Det er viktig, men vanskelig, å avgjøre om en forverring av hjertefunksjonen skyldes mangel på effekt av legemiddelet eller proarytmisk effekt. Proarytmisk effekt opptrer som regel i forbindelse med QT-forlengende faktorer som legemiddelinteraksjoner og/eller elektrolyttforstyrrelser (se pkt. 4.5 og 4.8).

Alvorlig bradykardi og hjerteblokk:

Det er rapportert livstruende tilfeller av alvorlig bradykardi og hjerteblokk når regimer som inneholder sofosbuvir brukes i kombinasjon med amiodaron. Bradykardi har som regel oppstått innen timer eller dager, men det er observert tilfeller etter lengre tid, opp til to uker etter oppstart av HCV-behandling.

Amiodaron skal kun brukes i kombinasjon med regimer som inneholder sofosbuvir dersom andre alternative antiarytmiske behandlinger ikke tolereres eller er kontraindisert.

Hvis samtidig behandling med amiodaron vurderes som nødvendig, anbefales det å la pasienten gjennomgå herteovervåkning i kliniske omgivelser i de første 48 timene av samtidig administrasjon. Deretter bør hjerterefrekvensen overvåkes daglig poliklinisk eller på egenhånd i minst de første to ukene av behandlingen.

På grunn av den lange halveringstiden for amiodaron, bør også pasienter som har seponert amiodaron i løpet av de siste månedene, og som skal starte opp med et regime som inneholder sofosbuvir, gjennomgå herteovervåkning som beskrevet ovenfor.

Alle pasienter som får amiodaron i kombinasjon med regimer som inneholder sofosbuvir bør advares om symptomer på bradykardi og hjerteblokk, og oppfordres til å kontakte lege umiddelbart hvis disse symptomene oppstår.

Hypertyreoidisme (se pkt. 4.4 og 4.8):

Hypertyreoidisme kan oppstå under amiodaronbehandling og opptil flere måneder etter seponering. Ved følgende kliniske tegn bør hypertyreoidisme mistenkes: vektreduksjon, utvikling av arytmier, angina og hjertesvikt. Diagnosen støttes av nedsatt TSH_u i serum. Hvis dette skjer skal behandling med amiodaron stoppes. Restituerende vil vanligvis skje innen få måneder etter opphørt behandling. Klinisk normalisering vil skje før normalisering av tyreoidfunksjonstestene. I alvorlige tilfeller med klinisk presentasjon av tyreotoksikose, hvor det er fare for dødelig utfall, er det behov for akutt behandling. Behandlingen bør tilpasses individuelt: antityreoidpreparater (ikke alltid effektive), kortikosteroider, betablokkere etc.

Forstyrrelser i lungefunksjon (se pkt. 4.8):

Dyspné eller ikke-produktiv hoste kan være relatert til lungetoksisitet, som f.eks. interstitiell pneumonitt. Røntgenundersøkelse av lungene bør derfor utføres på pasienter med anstrengelsesutløst dyspné enten dette opptrer isolert eller er assosiert med nedgang i generell allmenntilstand (slapphet, vekttap og feber). Amiodaronbehandlingen bør revurderes, da interstitiell pneumonitt vanligvis er

reversibel ved tidlig seponering av amiodaron (kliniske symptomer forsvinner vanligvis innen 3-4 uker, etterfulgt av en langsommere forbedring av røntgenfunn og lungefunksjon som tar flere måneder). Kortikosteroidterapi bør vurderes. Svært sjeldne tilfeller av alvorlige respiratoriske komplikasjoner, noen fatale, er observert, vanligvis i perioden umiddelbart etter kirurgi ("respiratory distress-syndrome" hos voksne). En mulig interaksjon med høy oksygenkonsentrasjon i blodet kan være medvirkende (se pkt. 4.5 og 4.8).

Forstyrrelse i leverfunksjon (se pkt. 4.8):

Det er anbefalt tett monitorering av leverfunksjonstester (måling av transaminaser) umiddelbart etter oppstart og jevnlig under amiodaronbehandlingen. Akutte leversykdommer (inkludert alvorlig hepatocellulær insuffisiens eller leversvikt, potensielt dødelig) og kroniske leversykdommer kan oppstå med både oral og intravenøs amiodaron, og innen de første 24 timer etter i.v. administrasjon av amiodaron. Derfor bør amiodarondosen reduseres eller behandlingen avbrytes hvis transaminaseverdiene øker mer enn 3 ganger over normalintervallet. Kliniske og biologiske tegn på kroniske leversykdommer ved oral amiodaronbehandling kan være lite uttalte (hepatomegali, transaminaser økt inntil 5 ganger normalintervallet) og reversible etter seponering, men tilfeller med dødelig utfall har vært rapportert.

Nevromuskulære forstyrrelser (se pkt. 4.8):

Amiodaron kan indusere perifer sensorimotorisk nevropati og/eller myopati. Restituering skjer vanligvis innen noen måneder etter avsluttet behandling, men kan i noen tilfeller være ufullstendig.

Forstyrrelser i øyets funksjon (se pkt. 4.8):

Hvis uklart eller nedsatt syn forekommer anbefales full oftalmologisk undersøkelse, inkludert funduskopi. Ved optisk nevropati og/eller optisk nevritt må amiodaron seponeres på grunn av fare for mulig progresjon til blindhet.

Legemiddelinteraksjoner (se pkt. 4.5):

Samtidig bruk av amiodaron og følgende legemidler er ikke anbefalt: Betablokkere, kalsiumantagonister som reduserer hjertefrekvens (verapamil, diltiazem) og motilitetsstimulerende laksantia som kan gi hypokalemi.

Bivirkninger (se pkt. 4.8) av amiodaron er i de fleste tilfeller doserelaterte, og minste effektive dose skal alltid tilstrebes.

Pasienter skal instrueres i at soling (også solarium) bør unngås og at solkrem med høy solfaktor benyttes under behandlingen (se pkt. 4.8).

Kontroll (se pkt. 4.4 og 4.8)

Før behandling initieres, anbefales EKG-undersøkelse og måling av serumkalium. Monitorering av transaminaser (se pkt. 4.4) og EKG-undersøkelser anbefales også under behandlingen. I tillegg kan amiodaron indusere hypo- og hypertyreose. Spesielt hos pasienter med forstyrrelser i tyreoidfunksjonen i anamnesen, er klinisk undersøkelse og laboratoriekontroll (TSH_u) anbefalt før behandlingsstart. Denne monitoreringen bør fortsette under behandling og i flere måneder etter seponering. TSH i serum bør måles hvis man mistenker forstyrrelser i tyreoidfunksjon. Spesielt i forbindelse med kronisk administrering av antiarytmika er det rapportert økt ventrikulær defibrillering og/eller pace-terskel av pacemaker eller implanterbar hjertedefibrillator, med mulig påvirkning av effekten til slikt utstyr. Det anbefales derfor å kontrollere funksjonen til slikt utstyr før og under behandling med amiodaron.

Tyreoidaforstyrrelser (se pkt. 4.8):

Amiodaron inneholder jod og kan derfor interagere med opptak av radioaktivt jod. Tyreoidafunksjonstestene (løselig trijodtyronin (T3), løselig tyroksin (T4) og TSH_u) vil imidlertid fortsatt være upåvirket. Amiodaron hemmer perifer omdannelse av T4 til T3 og kan forårsake isolerte biokjemiske endringer (økning løselig T4 i serum, lett reduksjon eller normal mengde løselig T3) hos klinisk eutyreote pasienter. I slike tilfeller er det ingen grunn til å stoppe behandlingen med amiodaron. Hypotyreose bør mistenkes hvis pasienten får følgende, vanligvis milde, kliniske tegn:

vektøkning, kuldeintoleranse, redusert aktivitet, uttalt bradykardi. Diagnosen støttes av en klar økning i TSH_u i serum. Eutyreose oppnås vanligvis innen 1 til 3 måneder etter avsluttet behandling med amiodaron. I livstruende situasjoner kan behandling med amiodaron fortsettes, i kombinasjon med L-tyroksin. Dosen av L-tyroksin bør innstilles i forhold til TSH-nivåene.

Pediatrisk populasjon:

Sikkerhet og effekt av amiodaron hos barn er ikke kjent. Bruk hos barn er derfor ikke anbefalt.

Narkose (se pkt. 4.5 og 4.8):

I forkant av kirurgiske inngrep bør anestesilegen informeres om at pasienten tar amiodaron.

Laktose

Cordarone tabletter inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

I retrospektive studier har bruk av amiodaron hos mottaker av transplantat før hjertetransplantat vært assosiert med en økt risiko for primær transplantatdysfunksjon (Primary Graft Dysfunction, PGD).

PGD er en livstruende komplikasjon etter hjertetransplantasjon som vises som venstre, høyre eller biventrikulær dysfunksjon som forekommer innen de første 24 timene etter transplantasjon hvor det ikke er noen identifiserbar sekundær årsak (se pkt. 4.8). Alvorlig PGD kan være irreversibel.

Det bør vurderes å gi et alternativt antiarytmisk legemiddel så tidlig som mulig før transplantasjonen hos pasienter som er på venteliste til hjertetransplantasjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kombinasjon med følgende legemidler er kontraindisert:

Kombinasjon med legemidler som kan gi opphav til torsades de pointes er kontraindisert (se pkt. 4.3):

- Antiarytmika (klasse IA, sotalol).
- Erytromycin i.v., cisaprid og pentamidin (ved parenteral administrering) ettersom disse øker risikoen for potensielt letal torsades de pointes.
- Nevroleptika og antidepressiva inkludert haloperidol, tioridazin, sertindol og klorpromazin, da disse øker risikoen for potensielt letal torsades de pointes.
- Moxifloksacin (fluorokinolon).

Kombinasjon med følgende legemidler anbefales ikke:

- Betablokkere og kalsiumantagonister som reduserer hjertefrekvens (verapamil, diltiazem), da disse legemidlene påvirker automatisme og kan føre til ledningsforstyrrelser (uttalt bradykardi).
- Motilitetsstimulerende laksantia da disse kan gi hypokalemi og dermed øke risikoen for torsades de pointes. Andre typer laksantia bør brukes.
- Fluorokinolonene ciprofloksacin, ofloksacin eller levofloksacin, pga. økt risiko for forlengelse av QT-intervallet.

Forsiktighet må utvises i kombinasjon med følgende legemidler:

- Legemidler som kan gi hypokalemi:
 - Diuretika som kan gi hypokalemi, alene eller ved kombinasjonsbehandling.
 - Systemiske glukose- og mineralkortikosteroider, tetracosactid.
 - Amfotericin B (i.v.)

Det er nødvendig å forebygge og eventuelt behandle hypokalemi. QT-tid skal følges, og ved torsades de pointes skal antiarytmika ikke gis (pacemaker med ventrikulær pacing bør startes, i.v. magnesium kan brukes).

- Narkose (se pkt. 4.4 og 4.8):

Potensielt alvorlige komplikasjoner er rapportert i forbindelse med narkose: Bradykardi som ikke svarer på atropin, hypotensjon, overledningsforstyrrelser og redusert minuttvolum.

Noen få tilfeller av alvorlige respiratoriske komplikasjoner (ARDS), noen ganger med dødelig utfall, er observert, oftest umiddelbart etter kirurgiske inngrep. En mulig forklaring er interaksjon mellom amiodaron og en høy oksygenkonsentrasjon i blodet.

- Effekt av andre legemidler på amiodaron

Cytokrom P450 (CYP) 3A4- og CYP2C8-hemmere kan hemme amiodaronmetabolismen og dermed øke eksponeringen. Det anbefales å unngå samtidig bruk av andre legemidler som er CYP3A4-hemmere og grapefruktjuice ved behandling med amiodaron.

- Effekt av amiodaron på andre legemidler:

Amiodaron og/eller metabolitten, desetylamiodaron, hemmer CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 og P-glykoprotein (PgP) og kan derfor øke eksponeringen for substrater av disse enzymene (se pkt. 5.2). På grunn av den lange halveringstiden kan interaksjoner inntreffe flere måneder etter seponering av amiodaron.

- PgP substrater:

Amiodaron er en hemmer av PgP, ved samtidig behandling med PgP-substrater forventes derfor økt eksponering for disse.

- Digitalis:

Forandringer i hjertets automatisme (uttalt bradykardi) og AV-overledning (synergisk virkning) kan forekomme. Plasmakonsentrasjonen av digoksin kan øke pga. redusert eliminering. EKG og digoksin i plasma bør kontrolleres og pasienter bør monitoreres for tegn på digitalisforgiftning. Det kan være nødvendig å justere dosen av digitalis.

- Dabigatran:

Forsiktighet utvises ved samtidig behandling med amiodaron og dabigatran pga. blødningsrisiko. Det kan være nødvendig å justere dabigatrandosen.

- CYP2C9-substrater:

Amiodaron øker konsentrasjonen av CYP2C9 substrater som warfarin og fenytoin ved å inhibere CYP2C9.

Kombinasjonsbehandling med warfarin kan gi økt antikoagulasjonseffekt med økt blødningsrisiko som følge. Hyppig måling av protrombin (INR)-nivået med eventuell dosejustering av antikoagulantia anbefales. Dette gjelder også etter seponering av amiodaron.

Kombinasjonsbehandling med fenytoin kan føre til overdosering av fenytoin med nevrologiske symptomer. Det anbefales klinisk oppfølging med dosereduksjon av fenytoin ved tegn på overdosering. Det bør tas plasmakonsentrasjonsprøver av fenytoin.

- CYP2D6-substrater:

Flekainid: Amiodaron gir økt plasmakonsentrasjon av flekainid ved å hemme CYP2D6. Justering av flekainiddosen vil være nødvendig.

- CYP3A4-substrater:

Amiodaron gir økt plasmakonsentrasjon av disse legemidlene ved å hemme CYP 3A4, noe som kan føre til toksisitet:

- Ciklosporin: Kombinasjon med amiodaron kan øke plasmakonsentrasjonen av ciklosporin. Dosen bør justeres.
- Fentanyl: Kombinasjon med amiodaron kan øke farmakologisk effekt av fentanyl og gi økt risiko for toksisitet.

- Statiner: Risiko for muskulær toksisitet (f.eks. rhabdomyolyse) økes ved samtidig behandling med amiodaron og statiner som metaboliseres via CYP 3A4 som simvastatin, atorvastatin og lovastatin. Det anbefales å bruke et statin som ikke metaboliseres via CYP 3A4 sammen med amiodaron.

- Andre eksempler på legemidler metabolisert via CYP 3A4: Lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin og kolkisin.

- Samtidig administrasjon av amiodaron og regimer som inneholder sofosbuvir kan forårsake alvorlig symptomatisk bradykardi. Dersom samtidig behandling ikke kan unngås, anbefales overvåking av hjertet (se pkt. 4.4).

4.6 Graviditet og amming

Graviditet: Se pkt. 4.3.

Amiodaron kan påvirke fosterets tyreoidfunksjon og ha en effekt på fosterets hjerte. Embryotoksisk effekt med bl.a. veksthemming er observert hos rotter og mus. Preparatet skal ikke brukes under graviditet hvis ikke fordelene for mor og barn oppveier risikoen for barnet.

Amming: Se pkt. 4.3.

Amiodaron går over i morsmelk i slike konsentrasjoner at risiko for påvirkning av barnet er sannsynlig ved terapeutiske doser. Preparatet er derfor kontraindisert ved amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Amiodaron har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er listet opp etter organklasser og rangert i forhold til frekvens på følgende måte: svært vanlige ($>1/10$), vanlige ($>1/100$ til $<1/10$), mindre vanlige ($>1/1000$ til $<1/100$), sjeldne ($>1/10\ 000$ til $<1/1000$), svært sjeldne ($<1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut fra tilgjengelige data).

Amiodaron deponeres i mange vevstyper og kan gi opphav til alvorlige bivirkninger i flere organsystemer. Bortsett fra mikroavleiringer i cornea som kan påvises hos nesten alle pasienter på amiodaronbehandling, kan bivirkninger opptre hos 30-40 % av pasientene ved de anbefalte dosene. For mange av disse pasientene har dette likevel liten klinisk betydning. De alvorligste bivirkningene er lungetoksisitet, nevropati, forverring av eksisterende arytmi, tyreoidforstyrrelser og leverskade. Seponering av amiodaron må overveies ved opptreden av disse bivirkningene. Bivirkningene vil ikke alltid være reversible selv om amiodaron seponeres. På grunn av amiodarons langsomme eliminasjon vil bivirkningene kunne vedvare eller eventuelt oppstå etter at preparatet er seponert.

Det er belegg for å tro at insidensen av bivirkninger øker med høyere dose og lengre varighet av behandlingen. For visse bivirkninger ser det ut til å være en korrelasjon med plasmakonsentrasjonen av amiodaron. Laveste effektive dose må alltid benyttes.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært sjeldne: Trombocytopeni, hemolytisk anemi, aplastisk anemi.

Ikke kjent: Nøytropeni, agranulocytose.

Forstyrrelser i immunsystemet

Ikke kjent: Angionevrotisk ødem (Quincke's ødem), anafylaktisk reaksjon, anafylaktisk sjokk.

Endokrine sykdommer

Vanlige: Hypotyreose, hypertyreose noen ganger dødelig (se pkt. 4.4).

Svært sjeldne: "Syndrome of inappropriate antidiuretic secretion" (SIADH).

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Ikke kjent: Redusert appetitt.

Psykiatriske lidelser

Vanlige: Redusert libido.

Ikke kjent: Delirium (inkludert forvirring), hallusinasjon.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Ekstrapyramidal tremor, mareritt og søvnforstyrrelser.

Mindre vanlige: Perifer sensorimotor nevropati og/eller myopati, vanligvis reversible etter seponering (se pkt. 4.4).

Svært sjeldne: Cerebellar ataksi, forhøyet benignt intrakranielt trykk (pseudotumor cerebri), hodepine.

Ikke kjent: Parkinsonisme, parosmi.

Øyesykdommer

Svært vanlige: Mikroavleiringer i cornea vanligvis begrenset til området under pupillen. De kan være assosiert med en farget halo i blendende lys eller tåkesyn. Avleiringene består av komplekse lipidavleiringer og de er reversible etter seponering.

Svært sjeldne: Optisk nevropati/nevritt som kan utvikle seg til blindhet (se pkt. 4.4).

Hjertesykdommer

Vanlige: Bradykardi, vanligvis moderat og doserelatert.

Mindre vanlige: Nye arytmier eller forverring av eksisterende arytmi, som kan føre til hjertestans (se pkt. 4.4 og 4.5). Overledningsforstyrrelser (SA-blokk, AV-blokk av ulike grader) (se pkt. 4.4).

Svært sjeldne: Markert bradykardi eller sinusarrest hos pasienter med sinusknutedysfunksjon og/eller hos eldre pasienter.

Ikke kjent: Torsade de pointes.

Karsykdommer

Svært sjeldne: Vaskulitt.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: Pulmonær toksisitet (alveolær/interstitiell pneumonitt eller fibrose, pleuritt, bronchiolitis obliterans/ bronchilitis obliterans organisert pneumoni (BOOP)), noen ganger dødelig (se pkt. 4.4).

Svært sjeldne: Bronkospasmer hos pasienter med alvorlig respirasjonssvikt, spesielt astmapasienter. ARDS, hvorav noen fatale, vanligvis i perioden umiddelbart etter kirurgi (mulig interaksjon med høy oksygenkonsentrasjon, se pkt. 4.4 og 4.5).

Ikke kjent: Lungeblødning.

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige: Milde gastrointestinale forstyrrelser (kvalme, brekninger, smaksforstyrrelser) som vanligvis opptrer i oppladningsfasen av behandlingen og går tilbake ved dosereduksjon.

Vanlige: Forstoppelse.

Mindre vanlige: Munntørhet.

Ikke kjent: Pankreatitt (akutt).

Sykdommer i lever og galleveier

Svært vanlige: Isolert økning i serumtransaminaser, vanligvis moderat (1,5 til 3 ganger normalområdet) kan ses i begynnelsen av behandlingen. Verdiene normaliseres vanligvis ved dosereduksjon eller kan også være spontant forbigående.

Vanlige: Akutt leverskade med høy serumtransaminase og/eller ikterus, inkludert leversvikt, noen ganger med letal utgang (se pkt. 4.4).

Svært sjeldne: Kronisk leversykdom (pseudoalkoholhepatitt og cirrhose), noen ganger dødelig (se pkt. 4.4).

Hud- og underhudssykdommer

Svært vanlige: Fotosensitivitet (se pkt. 4.4).

Vanlige: Eksem. Skifergrå eller blålig pigmentering av huden kan skje ved langtidsbruk med høy daglig dose. En slik pigmentering vil sakte forsvinne etter seponering.

Svært sjeldne: Alopesi, erytem ved strålebehandling, hudutslett vanligvis uspesifikt, eksfoliativ dermatitt.

Ikke kjent: Urticaria. Alvorlige hudreaksjoner som toksisk epidermal nekrolyse (TEN), Stevens-Johnson syndrom (SJS), bulløs dermatitt, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske reaksjoner (DRESS).

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Vanlige: Proksimal muskelsvakhet.

Ikke kjent: Lupuslignende syndrom.

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Svært sjeldne: Epididymitt, impotens.

Ikke kjent: Nedsatt libido.

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: Tretthet, ørhet, anoreksi.

Undersøkelser

Svært sjeldne: Forhøyet kreatinin.

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Ikke kjent: Primær transplantatdysfunksjon etter hjertetransplantasjon (se pkt.4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes kun begrenset informasjon om overdosering med oral amiodaron. Sinusbradykardi, ventrikulær takykardi, hjerteblokk, torsades de pointes, sirkulasjonssvikt og leverskade er rapportert. Behandlingen bør være symptomatisk. Som regel har pasienten ingen kliniske symptomer. Pasienten bør likevel observeres over tid (pga. amiodarons farmakokinetikk). Verken amiodaron eller metabolittene kan fjernes ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiarytmika klasse III, ATC-kode: C01B D01

Virkningsmekanisme:

Forlenger fase 3 av hjertefibrenes aksjonspotensial, hovedsakelig som følge av en reduksjon i kaliumstrømmen over cellemembranen. Forlengelsen av aksjonspotensialet er ikke relatert til hjertefrekvens.

Farmakodynamiske effekter:

Redusert automatisme i sinusknute som gir bradykardi (svarer ikke på atropin). Ikke kompetitiv alfa- og betaadrenerg blokkade. Redusert SA-, atrie- og AV- overledning som er mer uttalt ved rask rytme. Ingen effekt på intraventrikulær ledning. Forlenger refraktærperioden og reduserer myokardets repolariseringshastighet på atrie-, nodal- og ventrikkelnivå. Forlenger refraktærperioden i aksessoriske

atrioventrikulære ledningsbaner med redusert ledningshastighet som resultat.

Ingen kontrollerte studier på pediatrik populasjon har blitt gjennomført. I publiserte studier har sikkerheten av amiodaron blitt evaluert hos 1118 pediatriske pasienter med forskjellige arytmier. Følgende dosering ble brukt i pediatriske kliniske studier:

Innledningsdose: 10-20 mg/kg/dag i 7 til 10 dager.

Vedlikeholdsdose: minste effektive dose bør brukes. Dosen kan ligge i området 5-10 mg/kg/dag avhengig av individuell respons.

Antiiskemiske egenskaper:

Moderat reduksjon i perifer motstand og reduksjon av hjertefrekvensen som gir redusert oksygenbehov i myokard. Ikke kompetitive alfa- og betaadrenerge antagonistiske egenskaper. Direkte dilaterende effekt på koronararterier.

Øvrige egenskaper:

Ingen signifikant negativ inotrop effekt og uendret minuttvolum.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon:

Amiodaron absorberes langsomt og har en høy vevsaffinitet særlig i fett. Oral biotilgjengelighet varierer fra 30 % til 80 %. Ved engangsdose oppnås maksimal serumkonsentrasjon etter 3-7 timer. Steady-state plasmakonsentrasjon oppnås etter en til flere måneder.

Distribusjon:

Proteinbindingen er høy, ca. 96 % og det tilsynelatende distribusjonsvolumet er meget stort.

Biotransformasjon:

Amiodaron metaboliseres i leveren, av CYP3A4 og CYP2C8. Hovedmetabolitten er desetylamiodaron. Ved langtidsbehandling er plasmakonsentrasjonen for desetylamiodaron like stor som for amiodaron. Den farmakologiske aktiviteten til denne metabolitten er ikke klarlagt. Både amiodaron og desetylamiodaron har vist seg å være målbare i plasma minst 3 måneder etter avsluttet oral langtidsbehandling. Plasmakonsentrasjonen av amiodaron er ikke forhøyet hos pasienter med nyresvikt. Nyresviktpasienter kan derfor benytte normale doser av amiodaron. Farmakokinetikken ved leverinsuffisiens er ikke klarlagt. Farmakokinetikken tilsier at høye doser må benyttes initialt i behandlingen for å oppnå tilstrekkelig vevskonsentrasjon for terapeutisk effekt. Dette oppnås vanligvis innen en uke avhengig av den laddningsdose som benyttes. Det er sammenheng mellom dosen og plasmakonsentrasjonen av amiodaron ved steady-state mens det derimot ikke er noen klar korrelasjon mellom plasmakonsentrasjonen og effekten. Jod spaltes delvis av fra molekylet og gjenfinnes i urinen som jodholdige forbindelser tilsvarende 6 mg/24 timer ved en daglig dose på 200 mg.

In vitro er det vist at amiodaron og desetylamiodaron har potensial til å hemme CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP3A4-, CYP2A6-, CYP2B6- OG CYP2C8. Det er også vist *in vitro* potensial for hemming av transportører som P-gp og organisk kationtransportør (OCT2) *In vivo* er interaksjoner mellom amiodaron og substrater for CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 og P-gp rapportert.

Eliminasjon:

Eliminasjonen er varierende og langsom med en halveringstid på 20-100 dager ved langtidsbehandling. Amiodaron metaboliseres i leveren og elimineres via gallen. Utskillelse via urinen er minimal. Eliminasjonen synes å være raskere hos barn enn hos voksne. Etter avsluttet behandling fortsetter eliminasjonen i flere måneder. Effekten vil vedvare i fra 10 dager til en måned etter seponering.

Ingen kontrollerte studier på pediatrik populasjon har blitt gjennomført. I de begrensede publiserte data som er tilgjengelig for pediatrik populasjon ble det ikke observert forskjeller sammenlignet med voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en 2-års karsinogenesestudie hos rotter forårsaket amiodaron en økning i follikulære tumorer i skjoldbruskkjertelen (adenomer og/eller karsinomer) hos begge kjønn ved klinisk relevante doser. Siden mutagenitetstestene var negative, antas mekanismen bak denne typen tumorinduksjon å være epigenetisk, og ikke direkte gentoksisk. Hos mus ble det ikke observert karsinomer, men doseavhengig follikulær hyperplasi i skjoldbruskkjertelen ble sett. Denne påvirkningen på skjoldbruskkjertelen hos rotter og mus skyldes mest sannsynlig amiodarons virkning på syntese og/eller utskillelse av skjoldbruskkjertelhormoner. Disse funnene har liten relevans for mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Laktosemonohydrat 48 mg (tabl. 100 mg) resp. 96 mg (tabl. 200 mg), maisstivelse, povidon K 30, vannfri kolloidal silika, magnesiumstearat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.
100 mg og 200 mg tabletter: blister 30 stk.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

sanofi-aventis Norge AS, Postboks 133, 1325 Lysaker.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

100 mg: 7617

200 mg: 7416

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

100 mg: 04.02.1991 / 12.04.2009

200 mg: 12.04.1989 / 12.04.2009

10. OPPDATERINGSDATO

04.01.2022