

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Amiodaron hameln 50 mg/ml konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml Amiodaron hameln inneholder 50 mg amiodaronhydroklorid tilsvarende 46,9 mg amiodaron.
Hver ampulle med 3 ml Amiodaron hameln inneholder 150 mg amiodaronhydroklorid.

En ampulle med Amiodaron hameln fortynnet som anbefalt i 250 ml 50 mg/ml glukoseoppløsning gir en konsentrasjon på 0,6 mg/ml amiodaronhydroklorid.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder 22,2 mg benzylalkohol hver 1 ml.

Hver ampulle med 3 ml inneholder 66,6 mg benzylalkohol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, blekgul steril oppløsning.

pH 3,5-4,5

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Amiodaronhydroklorid er indisert for behandling av alvorlig hjertearytmi, i tilfeller der andre behandlingsformer ikke er effektive eller kontraindisert:

- atriearytmier, inkludert atrieflimmer eller flutter
- AV nodale arytmier og AV reentrant takykardi, f.eks. som en manifestasjon av Wolff-Parkinson-White syndrom
- livstruende ventrikulære arytmier, inkludert vedvarende eller ikke-vedvarende ventrikulær takykardi eller episoder av ventrikulær fibrillasjon

Amiodaron hameln kan brukes der det kreves hurtig respons eller hvor oral administrering ikke er mulig.

Amiodaronhydroklorid kan brukes før DC-kardioversjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen skal initieres og overvåkes normalt kun under sykehus- eller spesialtilsyn.

Amiodaronhydroklorid bør bare brukes når det finnes fasiliteter for hjerterovervåking, defibrillering og hjertestimulering.

Skjoldbruskkjønstester skal utføres hvis hensiktsmessig før behandling hos alle pasienter.

Dosering

Standard anbefalt dose er 5 mg/kg kroppsvekt gitt ved intravenøs infusjon over en periode på 20 minutter til 2 timer. Dette skal administreres som en fortynnet oppløsning i 250 ml 50 mg/ml glukose. Dette kan følges av gjentatt infusjon opptil 1200 mg (ca. 15 mg/kg kroppsvekt) i opptil 500 ml 50 mg/ml glukose per 24 timer, hvor infusjonshastigheten justeres på grunnlag av klinisk respons (se pkt. 4.4).

I et ekstremt klinisk nødstilfelle kan legemidlet, etter legens skjønn, gis som en langsam intravenøs injeksjon på 150-300 mg i 10-20 ml 50 mg/ml glukose i løpet av minimum 3 minutter. Man må deretter vente i minst 15 minutter før dette gjentas. Pasienter behandlet på denne måten med amiodaronhydroklorid må overvåkes nøye, f.eks. på en intensivavdeling (se pkt. 4.4).

Endring fra intravenøs til oral behandling

Så snart en tilstrekkelig respons er oppnådd, bør oral behandling påbegynnes samtidig med den vanlige støtdosen (dvs. 200 mg tre ganger daglig). Amiodaronhydroklorid skal deretter fases gradvis ut.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effekten av amiodaron hos barn og ungdom er ikke fastslått. Nåværende tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2. På grunn av innholdet av benzylalkohol er intravenøs Amiodaron hameln kontraindisert hos nyfødte (se pkt. 4.3) og bør brukes med forsiktighet hos spedbarn og barn opptil 3 år (se pkt. 4.4).

Eldre

Som hos alle pasienter er det viktig at minimum effektiv dose brukes. Selv om det ikke er tegn på at doseringskravene er forskjellige for denne pasientgruppen, kan de være mer utsatt for bradykardi og ledningsfeil hvis det brukes for høy dose. Spesielt bør skjoldbruskfunksjonen overvåkes (se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).

Hjerte-/lungeredning

Den anbefalte dosen ved ventrikulær fibrillasjon/pulsløs ventrikulær takykardi som er resistent mot defibrillering er 300 mg (eller 5 mg/kg kroppsvekt) fortynnet i 20 ml 50 mg/ml glukose og injiseres raskt. En ytterligere 150 mg (eller 2,5 mg/kg kroppsvekt) intravenøs dose kan vurderes hvis ventrikulær fibrillasjon vedvarer.

Se pkt. 6.2 for informasjon om uforlikeligheter

Nedsatt lever- og nyrefunksjon

Selv om ingen dosejustering for pasienter med nyre- eller leveravvik har blitt definert ved kronisk behandling med oral amiodaron, er tett klinisk overvåking for eldre pasienter påkrevet, f.eks. på en intensivavdeling.

Administrasjonsmåte

Intravenøs bruk.

Via infusjon: For instruksjoner om fortynning av legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet, jod eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. (En ampulle inneholder rundt 56 mg jod.)
- På grunn av innholdet av benzylalkohol er intravenøs Amiodaron hameln kontraindisert hos nyfødte.

- Alvorlig respirasjonsfeil, sirkulatorisk kollaps eller alvorlig arteriell hypotensjon, hypotensjon, hjertesvikt og kardiomyopati er også kontraindikasjoner ved bruk av Amiodaron hameln som bolusinjeksjon.
- Evidens eller historie med skjoldbruskdysfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).
- Sinus bradykardi, sinoatrialt hjerteblokk og syk-sinus-syndrom hos pasienter uten pacemaker. Hos pasienter med alvorlige ledningsforstyrrelser (alvorlig AV-blokk, bifascikulær eller trifascikulær blokk) eller syk-sinus-syndrom, bør amiodaron kun brukes i spesialiserte enheter i forbindelse med en pacemaker.
- Samtidig bruk av legemidler som forlenger QT-intervallet (se pkt. 4.5).
- Graviditet og amming. Bruk er kun tillatt under spesielle, livstruende omstendigheter som angitt i pkt. 4.1, 4.4 og 4.6.

Ovennevnte kontraindikasjoner gjelder ikke bruk av amiodaronhydroklorid for hjerte-lungeredningvirkning av sjokkresistent ventrikulær fibrillasjon.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Inneholder benzylalkohol (22,2 mg/ml).

Benzylalkohol kan forårsake toksiske- og allergiske reaksjoner. Laveste grense for toksisitet av benzylalkohol er ikke kjent, med en økt risiko hos yngre barn på grunn av akkumulering. Administrasjon av medisiner som inneholder benzylalkohol til nyfødte eller premature nyfødte har vært assosiert med alvorlige bivirkninger og et dødelig "gaspingsyndrom" (symptomer inkluderer et utbrudd av gaspingsyndrom, hypotensjon, bradykardi og kardiovaskulær kollaps). Dette legemidlet er kontraindisert hos nyfødte (se pkt. 4.3) og bør brukes med forsiktighet hos spedbarn og yngre barn opptil 3 år (se pkt. 4.2).

Ettersom benzylalkohol kan krysse morkaken, bør dette legemidlet brukes med forsiktighet under graviditet (se pkt. 4.3).

Større volum må brukes med forsiktighet og kun gis dersom det er strengt nødvendig. Dette gjelder spesielt hos pasienter med nedsatt lever- og nyrefunksjon, på grunn av risikoen for opphopning og toksisitet (metabolsk acidose).

Administrasjon

Amiodaronhydroklorid skal kun brukes ved en spesialavdeling under kontinuerlig overvåking (EKG og blodtrykk).

Intravenøs infusjon foretrekkes fremfor intravenøs bolus på grunn av hemodynamisk effekt som noen ganger er forbundet med rask injeksjon (se pkt. 4.8). Sirkulasjonskollaps kan oppstå ved for rask administrering eller overdosering (atropin har blitt brukt med suksess hos pasienter med bradykardi). Gjentatt eller kontinuerlig infusjon via perifere vener kan føre til reaksjoner på injeksjonsstedet (se pkt. 4.8). Ved gjentatt eller kontinuerlig infusjon forventes administrering av et sentralt venøst kateter.

Amiodaron bør ikke blandes med andre preparater i samme sprøyte og bør ikke injiseres sammen med andre preparater i samme slange. Hvis behandling med amiodaron skal fortsette, bør dette skje via intravenøs infusjon (se pkt. 4.2).

Når infusjonen gis, kan amiodaronhydroklorid redusere dråpestørrelsen, og hvis det er hensiktsmessig, bør det foretas justeringer av infusjonshastigheten.

Anestesi (se pkt. 4.5): Før kirurgi må anestesilegen informeres om at pasienten tar amiodaron.

Rapporter om krystallisering er mottatt for Amiodaron hameln 50 mg/ml konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning:

- Inspiser hver ampulle og sjekk for krystallinsk innhold før administrering. Oppløsningen skal kun brukes hvis den er klar, fri for partikler og beholderen er uskadet og intakt.

- Vurder bruk av in-line filtre som et ekstra forholdsregler.

Hjertesykdommer:

Forsiktighet bør utvises hos pasienter med hypotensjon og dekompensert kardiomyopati og alvorlig hjertesvikt (se også pkt. 4.3).

Amiodaron har en lav proarytmisk effekt. Forekomst av nye arytmier eller forverring av behandlede arytmier, noen ganger dødelige, er rapportert. Det er viktig, men vanskelig å skille mellom mangel på effekt av stoffet og en proarytmisk effekt, uansett om dette er forbundet med forverring av hjertesykdom eller ikke. Proarytmisk effekt oppstår vanligvis i sammenheng med QT-forlengelsesfaktorer som for eksempel legemiddelinteraksjoner og/eller elektrolytiske lidelser (se pkt. 4.5 og 4.8). Til tross for forlengelse av QT-intervallet, viser amiodaron lav torsadogen aktivitet.

For høy dosering kan føre til alvorlig bradykardi og ledningsforstyrrelser med forekomst av idioventrikulær rytme, særlig hos eldre pasienter eller ved hjerteglykosidbehandling. Under slike forhold bør behandlingen med amiodaronhydroklorid stanses. Om nødvendig kan beta-adrenostimulerende midler eller glukagon gis. På grunn av amiodarons lange halveringstid, bør det vurderes å settes inn pacemaker dersom bradykardi er alvorlig og symptomatisk.

Den farmakologiske virkningen av amiodaron induserer EKG-endringer: QT-forlengelse (relatert til langvarig repolarisasjon) med mulig utvikling av U-bølger og deformerte T-bølger. Disse endringene gjenspeiler ikke toksisitet.

Alvorlig bradykardi og hjerteblokk etter sofosbuvir

Livstruende tilfeller av bradykardi og hjerteblokk er observert når sofosbuvir-holdige regimer brukes i kombinasjon med amiodaron.

Bradykardi har generelt forekommet innen timer til dager, men senere tilfeller har for det meste blitt observert opptil 2 uker etter oppstart av HCV-behandling.

Amiodaron bør bare brukes hos pasienter på sofosbuvir-holdig regime når andre alternative antiarytmiske behandlinger ikke tolereres eller er kontraindisert.

Hvis samtidig bruk av amiodaron vurderes som nødvendig, anbefales det at pasienter gjennomgår hjertermonitorering på sykehus de første 48 timene etter samtidig administrering. Poliklinisk eller egenhendig monitorering av hjertefrekvensen bør deretter foretas daglig i minst de 2 første ukene av behandlingen.

På grunn av amiodarons lange halveringstid bør hjertermonitorering som beskrevet ovenfor også utføres hos pasienter som har sluttet med amiodaron de siste månedene og som skal starte med et sofosbuvir-holdig regime.

Alle pasienter som får amiodaron i kombinasjon med et sofosbuvir-holdig regime, bør informeres om symptomene på bradykardi og hjerteblokk og bør rådes til å oppsøke lege omgående hvis de skulle oppleve dem.

Primær transplantatdysfunksjon (PGD) etter hjertetransplantasjon:

I retrospektive studier har bruk av amiodaron hos transplantatmottakeren før hjertetransplantasjon vært assosiert med en økt risiko for PGD.

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

For pasienter som står på venteliste for hjertetransplantasjon, bør det vurderes å bruke et alternativt antiarytmisk legemiddel så tidlig som mulig før transplantasjonen.

Generell anestesi:

Forsiktighet anbefales hos pasienter som gjennomgår generell anestesi eller mottar høydose oksygenbehandling.

Potensielt alvorlige komplikasjoner er rapportert hos pasienter som tar amiodaron under generell anestesi: bradykardi som ikke reagerer på atropin, hypotensjon, ledningsforstyrrelser, redusert hjerte output (se pkt. 4.5).

Endokrine sykdommer (se pkt. 4.8):

Amiodaron kan forårsake hypertyreose, spesielt hos pasienter med en personlig historie med skjoldbruskkjertelproblemer eller pasienter som tar / tidligere har tatt oral amiodaron. Serum ultrasensitivt tyreoidestimulerende hormon (usTSH) nivå bør måles dersom det mistenkes dysfunksjon i skjoldbruskkjertelen. Skjoldbruskkjertelstester skal utføres hvis hensiktsmessig før behandling hos alle pasienter.

Amiodaron inneholder jod og kan derfor forstyrre opptaket av radiojod. Imidlertid er funksjonstester av skjoldbruskkjertelen (fritt-T₃, fritt-T₄, TSH) forblir tolkbare. Amiodaron hemmer perifer omdannelse av tyroksin (T₄) til triiodotyronin (T₃) og kan forårsake isolerte biokjemiske forandringer (økning i serumfritt T₄, fritt T₃ som er svakt redusert eller til og med normal) hos pasienter med klinisk eutyroid. Det er ingen grunn i slike tilfeller å avbryte amiodaronbehandling dersom det ikke foreligger klinisk eller ytterligere biologisk (TSH) bevis på skjoldbruskkjertelsykdom.

Sykdommer i respirasjonsorganer, toraks og mediastinum (se pkt. 4.8):

Forekomst av dyspné eller ikke-produktiv hoste kan være forbundet med lungetoksisitet som interstitiell pneumonitt. Svært sjeldne tilfeller av interstitiell pneumonitt har blitt rapportert med intravenøs amiodaron. Dersom diagnosen mistenkes bør det utføres røntgen. Amiodaronbehandling bør revurderes ettersom interstitiell pneumonitt generelt er reversibel etter tidlig seponering av amiodaron, og behandling med kortikosteroider bør vurderes (se pkt. 4.8). Kliniske symptomer reduseres ofte innen få uker etterfulgt av langsommere forbedringer av lungefunksjon. Enkelte pasienter kan bli verre til tross for at behandlingen med amiodaronhydroklorid avbrytes. Dødelige tilfeller av lungetoksisitet er rapportert.

Svært sjeldne tilfeller av alvorlige respiratoriske komplikasjoner, noen ganger dødelig, har blitt observert, vanligvis i perioden umiddelbart etter operasjon (akutt lungesviktsyndrom). En mulig interaksjon med høy oksygenkonsentrasjon kan være en medvirkende årsak (se pkt. 4.5 og 4.8).

Lever- og gallesykdommer (se avsnitt 4.8):

Alvorlig hepatocellulær insuffisiens kan forekomme de første 24 timene med intravenøs amiodaron, og kan noen ganger være dødelig. Nøye overvåkning av transaminaser anbefales derfor så snart amiodaronbehandlingen startes.

Alvorlige bulløse reaksjoner:

Livstruende eller også dødelige hudreaksjoner: Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (se pkt. 4.8). Hvis symptomer eller tegn på SJS, TEN (f.eks. progressivt hudutslett ofte med blemmer eller slimhinnelesjoner) forekommer, bør behandling med amiodaron avsluttes umiddelbart.

Øyesykdommer (se pkt. 4.8):

Hvis det forekommer uklart eller nedsatt syn, bør det omgående utføres en fullstendig oftalmologisk undersøkelse med funduskopi. Forekomst av optisk nevropati og/eller optisk nevritt krever at amiodaron seponeres på grunn av potensiell progresjon til blindhet.

Legemiddelinteraksjoner (se avsnitt 4.5):

Samtidig bruk av amiodaron med følgende legemidler anbefales ikke; beta-blokkere, hjertefrekvensreducerende kalsiumkanalhemmere (verapamil, diltiazem), stimulerende lakserende midler som kan forårsake hypokalemi.

Ved hypokalemi bør korrigerende tiltak iverksettes og QT-intervall overvåkes. Ved torsade de pointes bør ikke antiarytmiske midler gis; pacing kan innføres og intravenøs magnesium kan brukes

Økte plasmakonsentrasjoner av flekainid er rapportert ved samtidig administrasjon av amiodaron. Flekainiddosen bør reduseres tilsvarende, og pasienten overvåkes nøye.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som induserer "Torsade de Pointes" eller forlenger QT-intervallet

Noen av de viktigste stoffene som interagerer med amiodaron inkluderer warfarin, digoksin, fenytoin og et hvilket som helst legemiddel som forlenger QT-intervallet.

Kombinert terapi med følgende legemidler som forlenger QT-intervallet er kontraindisert (se pkt. 4.3) på grunn av økt risiko for torsade de pointes; for eksempel:

- Klasse Ia antiarytmiske legemidler, f.eks. kinidin, prokainamid, disopyramid;
- Klasse III antiarytmiske legemidler, f.eks. sotalol, bretylium;
- intravenøs erytromycin, kotrimoksazol eller pentamidininjeksjon;
- enkelte antipsykotika, f.eks. klorpromazin, tioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisulpirid og sertindol;
- litium og trisykliske antidepressiva, f.eks. doksepin, maprotilin, amitriptylin;
- visse antihistaminer, f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin;
- anti-malariamidler, f.eks. kinidin, meflokin, klorokin, halofantrin;
- moksifloksasin.

Fluorokinoloner

Det har forekommet sjeldne rapporter om QTc intervallforlengelse, med eller uten torsade de pointes, hos pasienter som tar amiodaron med fluorokinoloner. Samtidig bruk av amiodaron med fluorokinoloner bør unngås (samtidig bruk med moksifloksasin er kontraindisert, se ovenfor).

Legemidler som senker hjertefrekvensen forårsaker automatikk eller ledningsforstyrrelser

Kombinert terapi med følgende legemidler anbefales ikke:

- Betablokkere og visse kalsiumkanalhemmere (diltiazem, verapamil); økning av negative kronotropiske egenskaper og ledningsbremsende effekter kan forekomme.
- Sofosbuvir: Samtidig administrasjon av amiodaron med sofosbuvir-holdige regimer kan føre til alvorlig symptomatisk bradykardi. Hvis samtidig administrasjon ikke kan unngås, anbefales hjertermonitorering (se pkt. 4.4).
- Stimulerende avføringsmidler, som kan forårsake hypokalemi, øker derfor risikoen for "torsade de pointes"; andre typer av avføringsmidler bør brukes.

Kombinert terapi med følgende legemidler, som også kan forårsake hypokalemi og/eller hypomagnesemi, bør vurderes med forsiktighet:

- diuretika,
- systemiske kortikosteroider,
- tetrakosaktid,
- intravenøs amfotericin B.

Generell anestesi

Potensielt alvorlige komplikasjoner som bradykardi som ikke reagerer på atropin, hypotensjon, ledningsforstyrrelser, redusert hjerteroutput er rapportert hos pasienter som tar amiodaron under

generell anestesi (se pkt. 4.4).

Svært sjeldne tilfeller av alvorlige respiratoriske komplikasjoner (akutt lungesviktsyndrom hos voksne), noen ganger dødelig, har blitt observert vanligvis i perioden umiddelbart etter operasjonen. En mulig interaksjon med høy oksygenkonsentrasjon kan være involvert (se pkt. 4.4).

Amiodaronhydroklorids effekt på andre legemidler

Amiodaron og/eller dets metabolitt, desetylamiodaron, hemmer CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 og P-glykoprotein og kan øke eksponeringen av deres substrater. På grunn av amiodarons lange halveringstid, kan interaksjoner observeres i flere måneder etter seponering av amiodaron.

PgP-substrater

Amiodaron er en pgp-inhibitor. Samtidig administrering av P-gp-substrater er ventet å resultere i en økning i deres eksponering.

Digoksin

Administrasjon av amiodaronhydroklorid til en pasient som allerede mottar digoksin, vil medføre en økning i plasmadigoksinkonsentrasjonen og dermed forårsake symptomer og tegn forbundet med høye digoksinnivåer; forstyrrelser i automatikk (overdreven bradykardi), en synergistisk effekt på hjertefrekvens og atrioventrikulær ledning. Klinisk, EKG og biologisk overvåking anbefales for å observere tegn på hjerteglykosidtoksisitet, og digoksindosering skal halveres.

Dabigatran

Forsiktighet bør utvises når amiodaron samtidig administreres med dabigatran på grunn av risiko for blødning. Det kan være nødvendig å justere dabigatrandosen i henhold til etiketten.

CYP2C9-substrater

Amiodaron øker plasmakonsentrasjonen av CYP 2C9-substrater som orale antikoagulanter (warfarin) og fenytoin ved inhibering av cytokrom P450 2C9.

Warfarin

Warfarindosen bør reduseres tilsvarende. Hyppigere overvåking av protrombintid både under og etter amiodaronbehandling anbefales.

Fenytoin

Fenytoin-dosen bør reduseres dersom tegn på overdosering oppstår, og plasmanivåer kan måles.

CYP2D6-substrater

Flekainid

Gitt at flekainid hovedsakelig metaboliseres av CYP 2D6, kan amiodaron øke plasmakonsentrasjonen av flekainid ved å hemme dette isoenzymet. Det anbefales å redusere flekainiddosen med 50 % og å overvåke pasienten nøye for bivirkninger. Overvåking av flekainidplasmanivåer anbefales sterkt under slike omstendigheter.

CYP P450 3A4-substrater

Når legemidler administreres sammen med amiodaron, en CYP3A4-hemmer, kan dette resultere i et høyere plasmakonsentrasjonsnivå, noe som kan føre til en mulig økning i toksisiteten:

- Ciklosporin: plasmakonsentrasjonen av ciklosporin kan øke så mye som to ganger når det brukes i kombinasjon. En reduksjon av ciklosporindosen kan være nødvendig for å opprettholde plasmakonsentrasjonen innen det terapeutiske området.
- Statiner: risikoen for muskeltoksisitet (f.eks. rabdomyolyse) økes ved samtidig administrasjon av amiodaron med statiner metabolisert av CYP 3A4 som simvastatin, atorvastatin og

lovastatin. Det anbefales å bruke et statin som ikke metaboliseres av CYP 3A4 når det gis sammen med amiodaron.

- Andre legemidler metabolisert av cytokrom P450 3A4: eksempler på slike legemidler er lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin og kolkisin

Interaksjon med substrater av andre CYP 450-isoenzymer

In vitro-studier viser at amiodaron også har potensial til å hemme CYP 1A2, CYP 2C19 og CYP 2D6 gjennom hovedmetabolitten. Ved samtidig administrering forventes amiodaron å øke plasmakonsentrasjonen av legemidler hvis metabolisme er avhengig av CYP 1A2, CYP 2C19 og CYP 2D6.

Effekt av andre produkter på amiodaronhydroklorid

CYP3A4-hemmere og CYP2C8-hemmere kan ha potensial til å hemme amiodaronmetabolismen og øke eksponeringen. Det anbefales å unngå CYP 3A4-hemmere (for eksempel grapefruktjuice og visse legemidler) under behandling med amiodaron. Grapefruktjuice hemmer cytokrom P450 3A4 og kan øke plasmakonsentrasjonen av amiodaron. Grapefruktjuice bør unngås under behandling med oral amiodaron.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Data om et begrenset antall eksponerte graviditeter er tilgjengelige. Amiodaron og N-desmethylamiodaron krysser den placentale barrieren og fører til 10-25 % av mors plasmakonsentrasjon i spebarnet. De hyppigste komplikasjonene inkluderer nedsatt vekst, for tidlig fødsel og nedsatt funksjon i skjoldbruskkjertelen hos nyfødte barn. Hypotyreose, bradykardi og forlenget QT-intervaller ble observert hos ca. 10 % av de nyfødte babyene. I isolerte tilfeller ble det funnet en forstørret skjoldbruskkjertel eller hjertebilyd. Misdannelsesraten ser ikke ut til å bli økt. Man bør likevel tenke på muligheten for hjertesvikt. Derfor må amiodaron ikke brukes under graviditet, med mindre det er absolutt nødvendig, og den reelle risikoen for gjenopptak av livstruende arytmier bør veies mot mulig fare for fosteret. På grunn av amiodarons lange halveringstid må kvinner i fertil alder planlegge en graviditet som starter tidligst et halvt år etter avsluttet behandling for å unngå eksponering av embryo/foster under tidlig graviditet.

Amming

Det er bevist at virkestoffet og den aktive metabolitten overføres via morsmelk. Dersom det kreves behandling under amming, eller dersom amiodaron ble brukt under graviditet, bør ammingen stoppes. Bruken er kun tillatt under spesielle livstruende omstendigheter som spesifisert i avsnitt 4.1, 4.3 og 4.4.

Fertilitet

Forhøyede serumnivåer av luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH) ble funnet hos mannlige pasienter etter langvarig behandling, noe som indikerer testikulær dysfunksjon.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Amiodaronhydroklorid kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene som rapporteres med intravenøs amiodaronhydroklorid er infusjonsflebitt, bradykardi og hypotensjon.

Tabell 1: Frekvensen av bivirkningen

Organ- klassesystem	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke fastslås ut fra tilgjengelige data)
<u>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</u>						- Hos pasienter som har tatt amiodaron har det vært tilfeldige funn av beinmarg- granulomer. Den kliniske betydningen av dette er ukjent. - Nøytropeni. - Agranulocytose
<u>Forstyrrelser i immunsyste met</u>					Anafylaktisk sjokk.	Angionevrotisk ødem (Quinckes ødem)
<u>Endokrine sykdommer</u>					Syndrom med inadekvat utskillelse av antidiuretisk hormon (SIADH).	- Hypertyreose, noen ganger dødelig (se pkt. 4.4). - Hypotyreose.
<u>Psykiatriske lidelser</u>		Redusert libido				- Delirium (inkludert forvirring). - Hallusinasjon
<u>Nevrologisk e sykdommer</u>		Ekstrapyrami dal tremor.	Perifer sensorimotor isk nevropati og/eller myopati, vanligvis reversibel når bruken av legemidlet opphører.		- Godartet intrakranial hypertensjon (pseudotumor cerebri). - Hodepine.	
<u>Øyesykdom mer</u>	Mikrodeposisj oner på den fremre overflaten av hornhinnen finnes hos nesten alle pasienter, noe som vanligvis er begrenset til området under pupillen. De kan være forbundet med fargede haloer i blendende lys eller sløret					Optisk nevropati/nevritt som kan utvikle seg til blindhet (se pkt. 4.4).

Organ- klassesystem	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < $1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til < $1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til < $1/1\ 000$)	Svært sjeldne (< $1/10\ 000$)	Ikke kjent (kan ikke fastslås ut fra tilgjengelige data)
	syn. De forsvinner vanligvis 6-12 måneder etter seponering av amiodaronhyd roklorid.					
<u>Hjertesykdommer</u>		Doseavhengig bradykardi.			- Alvorlig bradykardi (ved sinusknutedysfunksjon og hos eldre) eller (sjeldnere) sinuserrest: dette kan kreve at behandlingen avbrytes. - Forekomst av nye - og forverring av eksisterende arytmier, noen ganger etterfulgt av hjertestans (se også pkt. 4.4 og pkt. 4.5). - Ledningsforstyrrelser (sinoatriell blokk, AV-blokk).	Torsades de pointes (se pkt. 4.4)
<u>Karsykdommer</u>		Hypotensjon og økt hjerterefrekvens umiddelbart etter injeksjon. Disse er vanligvis moderate og forbigående. Tilfeller av alvorlig hypotensjon eller sjokk har blitt rapportert etter overdosering eller for rask administrering (bolusinjeksjon).			Hetetokter.	
<u>Sykdommer i respirasjons</u>					- Interstitial pneumonitt eller fibrose, noen	

Organ- klasesystem	Svært vanlige ($\geq 1/10$)	Vanlige ($\geq 1/100$ til < $1/10$)	Mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til < $1/100$)	Sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til < $1/1\,000$)	Svært sjeldne (< $1/10\,000$)	Ikke kjent (kan ikke fastslås ut fra tilgjengelige data)
<u>organer, thorax og mediastinu m</u>					ganger dødelig (se pkt. 4.4). - Akutt åndedrettssyndr om hos voksne, noen ganger med dødelige følger. - Bronkospasme og/eller apné hos pasienter med alvorlige respiratoriske problemer, spesielt pasienter med astma.	
<u>Gastrointesti nale sykdommer</u>					Kvalme.	Pankreatitt (akutt).
<u>Sykdommer i lever og galleveier</u>					- En mild til moderat økning i transaminaseniv åer (1,5 til 3 ganger over normal) ved starten av behandlingen, som ofte er forbigående og løser spontant ved nedsatt dose. - Akutte leverfunksjonsf orstyrrelser, med økt serumtransamin ase og/eller gulsott, inkludert leversvikt, noen ganger med dødelige følger (se pkt. 4.4).	
<u>Hud- og underhudssy kdommer</u>		Eksem.			Svette.	- Elveblest. - Alvorlig hudreaksjon som toksisk epidermal nekrolyse (TEN) / Stevens- Johnsons syndrom (SJS),

Organ- klassesystem	Svært vanlige (≥ 1/10)	Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)	Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)	Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)	Svært sjeldne (< 1/10 000)	Ikke kjent (kan ikke fastslås ut fra tilgjengelige data)
						bullous dermatitt og legemiddelreaks jon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS).
<u>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</u>						Ryggsmerter.
<u>Lidelser i kjønnsorgan er og brystsykdo mmer</u>						Redusert libido
<u>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasi onsstedet</u>		På injeksjons- eller infusjonsstede t: smerte, erytem, ødem, nekrose, ekstravasering , infiltrering, betennelse, indurasjon, tromboflebitt, flebitt, cellulitt, infeksjon, pigmentforan dringer.		Hjelpestoffet benzylalkoho l kan forårsake overfølsomhe tsreaksjoner.		
<u>Skader, forgiftninger og komplikasjo ner ved medisinske prosedyrer</u>						Primær transplantatdysf unksjon etter hjertertransplanta sjon (se pkt. 4.4)

Noen få sjeldne tilfeller med ulike kliniske symptomer som indikerer overfølsomhetsreaksjoner er rapportert: vaskulitt, nedsatt nyrefunksjon med økt kreatininnivå, trombocytopeni, anafylaksi.

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 foreligger ingen informasjon om overdosering med intravenøs amiodaron.

Ved akutt overdose eller for hurtig intravenøs administrering kan følgende observeres: kvalme, oppkast, forstoppelse, svette, bradykardi og forlenget QT-intervall. Etter betydelig overdosering bør det også forventes hypotensjon, hjerteblokk og Torsades de Pointes. I eksepsjonelle tilfeller kan hypertyreose forekomme.

Etter betydelig overdose kreves langvarig EKG-overvåking. Det bør vurderes innleggelse på intensivavdeling. Hypotensjon kan behandles med infusjonsvæsker eller vasopressorer. Bruk av alfa- eller beta-adrenerge midler eller midlertidig pacing kan være indisert. Antiarytmiske midler av klasse Ia og III bør unngås, da de er forbundet med forlengelse av QT-intervall og induksjon av Torsades de Pointes. Videre behandling bør være støttende og symptomatisk.

Amiodaron og dets metabolitter kan ikke dialyseres.

På grunn av farmakokinetikken til amiodaron, anbefales tilstrekkelig og langvarig overvåking av pasienten, spesielt hjertestatus.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Hjerteterapi, antiarytmika, klasse III
ATC-kode: C01BD01

Amiodaron er et di-jodert benzofuranderivat og klassifiseres som et antiarytmisk middel i klasse III på grunn av dets evne til å øke varigheten av hjertets aksjonspotensial i både atriale og ventrikulære myocytter via blokk av K^+ -kanaler i hjertet (hovedsakelig av den hurtige komponenten av forsinket K^+ -strøm, IK_r). Derved forlenges den refraktære perioden av aksjonspotensialet som fører til depresjon av ektopi og tilbakevendende arytmier og forlengelse av QTc-intervallet i EKG. Videre blokkerer amiodaron også hjerte Na^+ -strømmer (klasse I-effekt) og Ca^{2+} -strømmer (klasse IV-effekt). Sistnevnte kan føre til langsommere ledning gjennom sinoatriale og atrioventrikulære knuter.

Under langvarig administrasjon synes amiodaron også å hemme bevegelse i ionkanaler fra endoplasmatisk retikulum til plasmamembranen i hjertemuskelceller, og disse effektene kan bidra til hjerte-elektrofysiologiske virkninger av amiodaron under kronisk administrering.

Videre er amiodaron en ikke-konkurrerende antagonist hos både β - og α -adrenoseptorer, og har derfor hemodynamiske effekter: dilatasjon av koronararterier og perifer vasodilasjon som fører til reduksjon av systemisk blodtrykk. Negativ inotropisk, negativ kronotropisk og negativ dromotropisk effekt synes å være indusert av de β -adrenerge antagonistiske virkningene som er indusert av amiodaron.

Enkelte effekter av amiodaron er sammenlignbare med hypothyroidisme, noe som kan skyldes inhibering av skjoldbruskhormonsyntese. Amiodaron er en potent hemmer av jodtyronin-5'-monodeiodinaseaktivitet (det viktigste T4-T3-konverteringsenzymet). Hos rotter er det observert økning i serumskjoldbruskstimulerende hormon (TSH), tyroksin (T4) og reversert triiodtyronin (rT3) og reduksjon av serumtriiodtyronin (T3) som følge av inhibering av dejodisering av T4 til T3. Disse antityroid-virkningene av amiodaron kan bidra til elektrofysiologiske effekter i hjerte. Hovedmetabolitten N-desetylamiodaron har effekter på kardial elektrofysiologi som ligner på modersubstansen.

Sikkerheten og effekten av intravenøs amiodaron hos pasienter med hjerteinfarkt uten hjertestans som følge av sjokkresistent ventrikulær fibrillasjon, er evaluert i to dobbeltblinde studier: ARREST-studien, som sammenlignet amiodaron med placebo og ALIVE-studien som sammenlignet amiodaron med lidokain. Det primære endepunktet for begge studiene var antall pasienter som overlevde til sykehusinnleggelse.

I ARREST-studien ble 504 pasienter – som fikk hjertestans utenfor sykehuset og som følge av ventrikulær fibrillasjon eller pulsløs ventrikulær takykardi, som ikke reagerte på 3 eller flere defibrillatorstøt og epinefrin – gitt enten 300 mg amiodaron fortynnet i 20 ml 50 mg/ml glukose som en rask injeksjon i en perifer vene (246 pasienter) eller placebo (258 pasienter). Av de 197 pasientene (39 %) som overlevde reisen til sykehus, økte amiodaron sjansene for gjenopplivning og sykehusinnleggelse betydelig: 44 % i gruppen som fikk amiodaron mot 34 % i gruppen som ble behandlet med placebo ($p = 0,03$). Etter justering for andre uavhengige prediktorer, var det justerte forholdet for overlevelse til sykehusinntak 1,6 (95 % konfidensintervall, 1,1 til 2,4, $p = 0,02$) i gruppen som fikk amiodaron, sammenlignet med placebogruppen. Forekomsten av hypotensjon (59 % mot 25 %, $p = 0,04$) og bradykardi (41 % mot 25 %, $p = 0,004$) var vanligere hos pasienter som fikk amiodaron enn hos pasienter som fikk placebo.

I ALIVE-studien ble 347 pasienter - med ventrikulær fibrillasjon som ikke reagerte på 3 eller flere defibrillatorstøt, epinefrin og et annet defibrillatorsjokk, eller med tilbakevendende ventrikelflimmer etter første vellykket defibrillering - gitt enten amiodaron (5 mg/kg) eller lidokain (1,5 mg/kg). Amiodaron økte sjansene for gjenopplivning og sykehusinnleggelse betydelig: 22,8 % i gruppen som fikk amiodaron (41 av 180 pasienter) mot 12 % i gruppen som fikk lidokain (20 av 167 pasienter), $p = 0,009$. Etter justering for andre faktorer som påvirker overlevelse, var det justerte forholdet for overlevelse til sykehusinntak 2,49 (95 % konfidensintervall, 1,28 til 4,85, $p = 0,007$) i gruppen som fikk amiodaron, sammenlignet med gruppen som fikk lidokain. Prosentandelen pasienter fortsatt hadde hjertestans etter administrering av den første studiemedisinen, var etter defibrillering signifikant høyere hos gruppen som fikk lidokain (28,9 %) enn i gruppen som fikk amiodaron (18,4 %), $p = 0,04$.

Pediatrisk populasjon:

Det har ikke blitt gjennomført kontrollerte pediatriske studier.

I publiserte studier ble sikkerheten til amiodaron evaluert hos 1118 pediatriske pasienter med ulike arytmier. Følgende doser ble brukt i pediatriske, kliniske studier.

Oral

- Støtdose: 10 til 20 mg/kg/dag i 7 til 10 dager (eller 500 mg/m²/dag hvis uttrykt per kvadratmeter),
- Vedlikeholdsdose: den minst effektive dosen skal velges; i henhold til individuell respons, kan det variere mellom 5 til 10 mg/kg/dag (eller 250 mg/m²/dag hvis uttrykt per kvadratmeter).

Intravenøs

- Støtdose: 5 mg/kg kroppsvekt over 20 minutter til 2 timer,
- Vedlikeholdsdose: 10 til 15 mg/kg/dag fra få timer til flere dager.

Om nødvendig kan oral behandling påbegynnes samtidig ved vanlig dose.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Amiodaron har en lav eliminasjonsrate og en markert affinitet for vev. Absorption av amiodaronhydroklorid fra mage-tarmkanalen etter oral administrering er 50 %. Etter en enkeltdose vil plasmanivåene nås på 3-7 timer. Akkumuleringen av amiodaron i myokardvevet er nødvendig for den terapeutiske effekten. Avhengig av metningsdoseringsen, kan de terapeutiske effektene forventes mellom noen dager og opptil to uker.

Intravenøs administrasjon

Maksimal effekt nås 15 minutter etter injeksjon. Etter dette er det distribusjon i vevet og en rask reduksjon av plasmanivået innen 4 timer.

For å oppnå metning av vevet må behandlingen fortsette intravenøst eller oralt. Under metningen akkumuleres amiodaron spesielt i fettvevet, og en stabil tilstand oppnås i løpet av en til flere måneder. På grunn av disse egenskapene bør den anbefalte metningsdosen gis for å oppnå rask metning av vevet, siden dette er forutsetning for terapeutisk effekt.

Amiodaronhydroklorid har en lang halveringstid som varierer interindividuell mellom 20 og 100 dager.

Den viktigste eliminasjonsruten er via leveren og gallen. 10 % av stoffet elimineres via nyrene. På grunn av lav renal eliminering kan den vanlige dosen administreres til pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Etter seponering utskilles amiodaron over flere måneder.

Pediatrisk populasjon:

Det har ikke blitt gjennomført kontrollerte pediatriske studier. I de begrensede publiserte dataene som omhandler barn, var det ingen observerte forskjeller sammenlignet med voksne.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I kronisk toksisitetstudier førte amiodaron til lungeskader (fibrose, fosfolipidose hos hamster, rotter og hunder). Lungetoksitet ser ut til å skyldes radikal dannelse og forstyrrelse av cellulær energiproduksjon. I tillegg forårsaket amiodaron leverskade hos rotter. Når det gjelder genotoksisitetsaspekter, har in vitro Ames-testen og in vivo mikronukleustest i benmarg hos mus blitt utført. Begge studiene ga negative resultater.

I en 2-årig karsinogenitetsstudie hos rotter forårsaket amiodaron en økning i skjoldbruskfollikulære svulster (adenomer og/eller karsinomer) hos begge kjønn ved klinisk relevante eksponeringer. Siden mutagene funn var negative, foreslås en epigenisk snarere enn genotoksisk mekanisme for denne typen tumorinduksjon. I musen ble det ikke observert karsinomer, men en doseavhengig follikulær hyperplasi i skjoldbruskkjertelen ble observert. Disse effektene på skjoldbruskkjertelen hos rotter og mus skyldes mest sannsynlig effekten av amiodaron på syntese og/eller frigjøring av skjoldbruskkjertelhormoner. Relevansen av disse funnene for mennesker er lav.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Polysorbat 80 (E433)
Benzylalkohol
Vann til injeksjoner

6.2 Uforlikeligheter

Amiodaronhydroklorid er uforenlig med saltoppløsning og kan kun administreres i en 50 mg/ml av glukoseoppløsning.

Når det gjelder amiodaron, kan bruk av administreringsutstyr som inneholder mykningsmidler som DEHP (di-2-etylheksyltalat) føre til at DEHP lekker ut i oppløsningen. For å minimere pasientens eksponering for DEHP, bør fortynnede amiodaron-oppløsninger til infusjon administreres gjennom sett som ikke inneholder DEHP, som polyolefin (PE, PP) eller glasssett. Ingen andre midler skal legges til amiodaroninfusjoner.

Dette legemiddelet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede ampuller: 2 år.

Klargjort oppløsning:

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet for fortynningene er påvist i 24 timer ved 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør legemidlet brukes umiddelbart. Hvis ikke brukt umiddelbart, er oppbevaringstider og bruksbetingelser før bruk brukerens ansvar og vil normalt ikke være lenger enn

24 timer ved 2 til 8° C, med mindre det er foretatt fortynning i kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

Oppbevar ampullene i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver pakning inneholder en 5 ml klar glassampulle, type I, med 3 ml sterilt konsentrat.

Pakningsstørrelser:

5, 10 x 5 ml ampuller

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rapporter om krystallisering er mottatt for Amiodaron hameln 50 mg/ml konsentrat til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. Før bruk skal det sterile konsentratet inspiseres visuelt for klarhet, partikkelform, misfarging og beholderens integritet. Oppløsningen skal kun brukes hvis den er klart, fri for partikler, og beholderen er uskadet og intakt. Vurder bruk av in-line filtre som et ekstra forholdsregler.

Før administrering ved intravenøs infusjon skal Amiodaron hameln fortynnes i henhold til anvisningen med, 50 mg/ml av glukose. En ampulle med Amiodaron hameln fortynnet som anbefalt i 250 ml 50 mg/ml av glukose gir en konsentrasjon på 0,6 mg/ml amiodaronhydroklorid.

Administrer 5 mg per kg kroppsvekt i 250 ml 50 mg/ml glukoseoppløsning i løpet av 20 minutter til 2 timer.

På grunn av stabiliteten til oppløsningen ikke bruk konsentrasjoner under 300 mg per 500 ml og ikke legg til andre legemidler i infusjonsvæsken (se pkt. 4.2).

Kun til engangsbruk.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

17-11763

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelsen: 19. januar 2018

Dato for siste fornyelse: 8. november 2022

10. OPPDATERINGSDATO

26.09.2022