

 3. oktober 2023

 **PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Amiodaron Hameln, koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning (2care4)**

**0. D.SP.NR.**

 30802

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Amiodaron Hameln

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

1 ml indeholder 50 mg amiodaronhydrochlorid, hvilket svarer til 46,9 mg amiodaron.

Hver ampul med 3 ml indeholder 150 mg amiodaronhydrochlorid.

En ampul, der fortyndes som anbefalet med 250 ml glucose 5 %, giver en koncentration på 0,6 mg/ml amiodaronhydrochlorid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 22,2 mg benzylalkohol i hver 1 ml.

Hver ampul med 3 ml indeholder 66,6 mg benzylalkohol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning (2care4)

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Amiodaron Hameln er indiceret til behandling af alvorlige hjertearytmier i tilfælde, hvor andre behandlinger enten ikke virker eller er kontraindicerede:

* Atriale arytmier, herunder atrieflimren og atrieflagren.
* AV-knude arytmier og AV-reentry takykardi, f.eks. manifestation af Wolff-Parkinson-White-syndrom.
* Livstruende ventrikulære arytmier, herunder vedvarende eller ikke-vedvarende ventrikulær takykardi eller anfald af ventrikelflimmer.

Amiodaron Hameln kan anvendes, hvor hurtig respons er påkrævet eller hvor oral administration ikke er muligt.

Amiodaron ′′Hameln′′ kan anvendes inden elektrisk jævnstrømsstød.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Behandling bør kun startes og normalt monitoreres på et hospital eller under overvågning af en specialist.

Amiodaron Hameln bør kun anvendes på steder, hvor der er udstyr til hjerte­monitorering, defibrillering og pacemakerbehandling til rådighed.

Hvis relevant bør der gennemføres thyroideafunktionstests forud for behandling hos alle patienter.

Dosering

Den anbefalede standarddosis er 5 mg/kg legemsvægt, som indgives via intravenøs infusion over en periode på 20 minutter til 2 timer. Det bør administreres som en fortyndet opløsning i 250 ml glucose 5 %. Det kan efterfølges af yderligere infusion op til 1200 mg (ca. 15 mg/kg legemsvægt) i op til 500 ml glucose 5 % pr. 24 timer, hvor infusionshastigheden tilpasses basereret på klinisk respons (se pkt. 4.4).

I en ekstrem klinisk nødsituation kan lægemidlet, hvis lægen vurderer det nødvendigt, indgives som en langsom injektion af 150-300 mg i 10-20 ml 5 % glucose over mindst 3 minutter. Proceduren bør ikke gentages før efter mindst 15 minutter. Patienter, der behandles på denne måde med amiodaron, skal nøje monitoreres, f.eks. på en intensivafdeling *(se pkt. 4.4).*

Skift fra intravenøs til oral behandling

Umiddelbart efter, at der er opnået tilstrækkelig respons, skal oral behandling igangsættes samtidig med den sædvanlige støddosis (dvs. 200 mg 3 gange om dagen). Amiodaron skal derefter gradvist aftrappes.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af amiodaron hos børn og unge er ikke fastlagt. De aktuelt tilgængelige data beskrives i pkt. 5.1 og 5.2. Intravenøst Amiodaron ′′Hameln′′ er kontraindiceret til nyfødte (se pkt. 4.3) bør anvendes med forsigtighed spædbørn og børn op til 3 år pga. (se pkt. 4.4) af indholdet af benzylalkohol.

Ældre

Som med alle andre patienter er det vigtigt, at der anvendes den laveste, effektive dosis. Selvom der ikke foreligger dokumentation for, at dosiskravene er anderledes for denne gruppe patienter, kan gruppen have øget tendens til bradykardi og overledningsforstyrrelser, hvis der anvendes for høj dosis. Man skal være særligt opmærksom på at monitorere skjoldbruskkirtlens funktion (*se pkt. 4.3, 4.4 og 4.8).*

Kardiopulmonær genoplivning

Den anbefalede dosis til ventrikelflimmer/pulsløs ventrikulær takykardi, hvor defibrillering ikke har effekt, er 300 mg (eller 5 mg/kg legemsvægt), som fortyndes i 20 ml glucose 5 %, med hurtig injektion. Det kan overvejes at efterfølge dette med en intravenøs dosis på 150 mg (eller 2,5 mg/kg legemsvægt) ved vedvarende ventrikelflimren.

Se pkt. 6.2 for oplysninger om uforligeligheder.

Nedsat lever- og nyrefunktion

Selvom der ikke er fastsat dosisjusteringer for patienter med l lever- eller nyreanomalier under kronisk oral behandling med amiodaron, er tæt klinisk monitorering vigtig hos ældre patienter, f.eks. på en intensivafdeling.

Administration

Intravenøs anvendelse.

Via infusion:

Se pkt. 6.6. for anvisninger vedrørende fortynding af lægemidlet inden administration.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof, iod eller et eller flere af de hjælpestoffer, der er anført i pkt. 6.1. (En ampul indeholder ca. 56 mg iod).
* Intravenøst Amiodaron ′′Hameln′′ er kontraindiceret til nyfødte pga. af indholdet af benzylalkohol.
* Andre kontraindikationer er svær respirationssvigt, kredsløbssvigt og alvorlig arteriel hypotension, hypotension, hjertesvigt og kardiomyopati, når amiodaron anvendes som en bolusinjektion.
* Tegn på eller tidligere thyroideadysfunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).
* Sinusbradykardi, sinoatrial hjerteblok og syg sinus-syndrom hos patienter uden en pacemaker. Hos patienter med svære overledningsforstyrrelser (high-grade AV-blok, bifaskulært eller trifascikulært blok) eller sinusknudesygdom må amiodaron kun anvendes på specialenheder og kun i forbindelse med en pacemaker.
* Samtidig brug af lægemidler, der forlænger QT-intervallet (se pkt. 4.5).
* Graviditet og amning. Anvendelse er kun tilladt i tilfælde af livstruende situationer som angivet i pkt. 4.1, 4.4 og 4.6.

Ovennævnte kontraindikationer gælder ikke for brug af amiodaron til kardiopulmonær genoplivning ved stødresistent ventrikelflimmer.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Indeholder benzylalkohol (22,2 mg/ml). Benzylalkohol kan give toksiske og allergiske reaktioner.

Den mindste mængde benzylalkohol, hvor der kan forekomme toksicitet, er ikke kendt øget risiko som følge af akkumulering hos små børn.

Administration af lægemidler med benzylalkohol til nyfødte og for tidligt fødte har været forbundet med alvorlige bivirkninger og et fatalt “snappende respiration” (symptomerne omfatter markant udvikling af dette syndrom med snappende respiration, hypotension, bradykardi og kardiovaskulært svigt). Dette lægemiddel er kontraindiceret til nyfødte (se pkt. 4.3) bør anvendes med forsigtighed spædbørn og børn op til 3 år (se pkt. 4.2).

Da benzylalkohol kan krydse placenta, skal dette lægemiddel med forsigtighed hos gravide kvinder (se pkt. 4.3 og 4.6).

Store mængder medicin indeholdende benzylalkohol bør anvendes med forsigtighed og kun hvis nødvendigt, især hos personer med nedsat lever eller nedsat nyrefunktion på grund af risikoen for ophobning og toksicitet (metabolisk acidose).

Administration:

Amiodaron må kun anvendes på specialiserede afsnit og under løbende monitorering (EKG og blodtryk).

Intravenøs infusion foretrækkes frem for intravenøs bolus pga. de hæmodynamiske virkninger, der sommetider forbindes med hurtig injektion (*se pkt. 4.8*). Kredsløbssvigt kan forekomme ved for hurtig administration og overdosering (atropin er tidligere blevet brugt med succes hos patienter med bradykardi). Gentagen eller vedvarende infusion i perifere vener kan udløse reaktioner på injektionsstedet *(se pkt. 4.8)*. Ved forventning om gentagen eller vedvarende infusion anbefales brug af et centralt venekateter.

Amiodaron må ikke blandes med andre lægemidler i samme sprøjte og må ikke injiceres med andre lægemidler i samme i.v. adgang. Hvis behandling med amiodaron skal fortsætte, skal det ske via intravenøs infusion (*se pkt. 4.2*).

Ved indgivelse som infusion kan amiodaron reducere dråbestørrelsen, som derfor bør tilpasses til infusionshastigheden efter behov.

Anæstesi (*se pkt. 4.5)*: Forud for en operation skal anæstesilægen informeres om, at patienten tager amiodaron.

Der er modtaget rapporter om krystallisering for Amiodaron Hameln 50 mg/ml koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning:

* Undersøg hver ampul og kontrollér for krystallinsk indhold før administration. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar, fri for partikler, og beholderen er ubeskadiget og intakt.
* Overvej at anvende in-line filtre som en yderligere sikkerhedsforanstaltning.

Hjertesygdomme:

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med hypotension og dekompenseret kardiomyopati og alvorlig hjertesvigt *(se også pkt. 4.3)*.

Amiodaron har en lav proarytmisk virkning. Der har været indberettet udvikling af nye arytmier eller forværring af behandlede arytmier under tiden med dødelig udgang. Det er vigtigt, men svært at skelne en manglende virkning af lægemidlet fra en proarytmisk virkning, uanset om dette er forbundet med forværring af hjerteproblemet. Proarytmiske virkninger forekommer generelt i forbindelse med QT-forlængelsesfaktorer, f.eks. lægemiddelinteraktioner og/eller elektrolytforstyrrelser (*se pkt. 4.5 og 4.8).* På trods af forlængelse af QT-interval udviser amiodaron lav torsades-fremkaldende aktivitet.

En for høj dosis kan føre til alvorlig bradykardi og overledningsforstyrrelser med forekomst af en idioventrikulær rytme, især hos ældre patienter eller i forbindelse med behandling med hjerte glycosid. Under disse omstændigheder bør behandling med amiodaron seponeres. Der kan om nødvendigt ordineres beta-adrenostimulerende midler eller glucagon. Amiodarons lange halveringstid betyder, at det bør overvejes at indsætte en pacemaker, hvis der er tale om alvorlig og symptomatisk bradykardi.

Amiodarons farmakologiske virkninger inducerer EKG-forandringer: QT-forlængelse (relateret til forlænget repolarisering) med mulig udvikling af U-bølger og deforme T-bølger. Ændringerne er ikke tegn på toksicitet.

Svær bradykardi og hjerteblok efter behandling med sofosbuvir

Der er set livstruende tilfælde af bradykardi og hjerteblok ved anvendelse af regimer, der indeholder sofosbuvir, i kombination med amiodaron.

Bradykardi er generelt forekommet inden for timer til dage, men tilfælde med længere tid til indtræden er blevet set for det meste op til 2 uger efter påbegyndelse af HCV-behandling.

Amiodaron bør kun anvendes til patienter i behandling med sofosbuvir, når andre antiarytmika ikke tolereres eller er kontraindicerede.

Hvis samtidig brug af amiodaron findes nødvendig, anbefales det, at patienter undergår hjertemonitorering under indlæggelse på hospitalet i de første 48 timer med samtidig administration, hvorefter hjertefrekvensen bør monitoreres ambulant eller ved selvmonitorering dagligt i mindst de første 2 behandlingsuger.

På grund af amiodarons lange halveringstid skal hjertemonitorering også udføres som beskrevet ovenfor hos patienter, som inden for de seneste par måneder har stoppet behandling med amiodaron, og som skal sættes i behandling med regimer, der indeholder sofosbuvir.

Alle patienter, der får amiodaron i kombination med regimer, der indeholder sofosbuvir, skal advares om symptomerne på bradykardi og hjerteblok og skal informeres om øjeblikkeligt at søge lægehjælp, hvis de oplever disse.

Transplantatdysfunktion efter hjertetransplantation:

I retrospektive studier er brug af amiodaron til transplantatmodtagere før hjertetransplantation blevet associeret med en øget risiko for transplantatdysfunktion.

Transplantatdysfunktion er en livstruende komplikation ved hjertetransplantation, som viser sig ved dysfunktion af højre, venstre eller begge ventrikler i løbet af de første 24 timer efter transplantationen og som ikke har nogen sekundær årsag (se pkt. 4.8). Transplantatdysfunktion kan i alvorlige tilfælde være irreversibel.

Hos patienter, som står på venteliste til en hjertetransplantation, bør det overvejes at anvende et alternativt antiarytmisk lægemiddel så tidligt som muligt forud for transplantation.

Generel anæstesi:

Forsigtighed anbefales hos patienter, der gennemgår generel anæstesi eller modtager oxygenbehandling med høj dosis. Potentielt alvorlige komplikationer er blevet rapporteret hos patienter, der tager amiodaron under generel anæstesi: bradykardi, der ikke reagerer på atropin, hypotension, ledningsforstyrrelser, nedsat hjerteproduktion (se pkt. 4.5).

Endokrine sygdomme (se pkt. 4.8):

Amiodaron kan inducere hyperthyroidisme, især hos patienter med skjoldbruskkirtelsygdom i anamnesen og patienter, som tager eller tidligere har taget oralt amiodaron. Ultrasensitivt thyroid-stimulerende hormon (usTSH)-koncentrationen i serum bør måles ved mistanke om thyroideadysfunktion. Tværtidsfunktionstest skal udføres, hvor det er relevant, før behandling hos alle patienter.

Amiodaron indeholder iod, hvorfor det kan forstyrre optagelsen af radioiod. Thyroideafunktionstests (frit T3, frit T4, usTSH) forbliver dog fortolkelige. Amiodaron hæmmer perifer omdannelse af thyroxin (T4) til triiodothyronin (T3) og kan forårsage isolerede biokemiske ændringer (hvorved stigning af frit T4, frit T3 i serum reduceres en anelse eller endda bliver normal) hos klinisk euthyroide patienter. I sådanne tilfælde er der ingen grund til at seponere behandling med amiodaron, hvis der ikke er kliniske eller andre biologiske (usTSH) tegn på skjoldbruskkirtelsygdom.

Luftveje, thorax og mediastinum *(se pkt. 4.8)*:

Indtræden af dyspnø eller ikke produktiv hoste kan skyldes lungetoksicitet såsom interstitiel pneumonitis. Der har i sjældne tilfælde været indberettet interstitiel pneumonitis ved behandling med intravenøs amiodaron. Der bør udføres røntgen af thorax ved mistanke om denne diagnose. Amiodaronbehandling bør genovervejes, da interstitiel pneumonitis generelt er reversibelt efter tidlig seponering af amiodaron. Behandling med kortikosteroider bør overvejes *(se pkt. 4.8)*. Kliniske symptomer fortager sig ofte inden for et par uger, efterfulgt af langsommere radiologisk og lungefunktionsforbedring. Hos nogle patienter bliver symptomerne værre på trods af seponering af amiodaron. Der har været indberettet fatale tilfælde af pulmonal toksicitet.

I meget sjældne tilfælde har der været observeret alvorlige respiratoriske komplikationer, herunder fatale, normalt i perioden umiddelbart efter operation (ARDS-syndrom hos voksne (acute respiratory distress syndrome)), en mulig interaktion med høj iltkoncentration kan være impliceret *(se pkt. 4.5 og 4.8)*.

Lever og galde *(se pkt. 4.8)*:

Alvorlig hepatocellulær insufficiens kan forekomme inden for de første 24 timer efter intravenøs amiodaron, og tilstanden kan sommetider være fatal. Nøje monitorering af aminotransferaser anbefales derfor umiddelbart efter opstart af behandling med amiodaron.

Alvorlige bulløse reaktioner:

Livstruende eller endda fatale hudreaktioner: Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) (*se pkt. 4.8*). Hvis symptomer eller tegn på SJS, TEN (f.eks. progressivt hududslæt ofte med blærer eller slimhindelæsioner) er til stede, skal amiodaron-behandlingen straks seponeres.

Øjensygdomme (*se pkt. 4.8*):

Der bør omgående udføres en komplet oftalmologisk undersøgelse med fundoskopi, hvis der opstår uskarpt eller nedsat syn. I tilfælde af optisk neuropati og/eller optisk neuritis skal amiodaron seponeres på grund af muligheden for at udvikle blindhed.

Lægemiddelinteraktioner *(se pkt. 4.5)*:

Samtidig brug af amiodaron med følgende lægemidler frarådes: Betablokkere, hjerterytmereducerende calciumblokkere (verapamil, diltiazem) og stimulerende laksantia kan føre til hypokalæmi.

I tilfælde af hypokaliæmi skal der igangsættes afhjælpende foranstaltninger, og QT-intervallet skal monitoreres. I tilfælde af torsade de pointes må der ikke administreres antiarytmika, og der kan i stedet iværksættes pacing og indgives intravenøs magnesium.

Der har været indberettet øget koncentration af flecainid i plasma ved samtidig administration af amiodaron. Flecainiddosis bør reduceres i overensstemmelse hermed, og patienten nøje monitoreres.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lægemidler, der inducerer "Torsade de Pointes" eller forlængelse af QT-intervallet

Nogle af de mere vigtige lægemidler, der interagerer med amiodaron, omfatter warfarin, digoxin, fenytoin og alle lægemidler, der forlænger QT-intervallet.

Kombinationsbehandling med følgende lægemidler, som forlænger QT-intervallet, er kontraindiceret (*se pkt. 4.3*) pga. øget risiko for torsade de pointes, f.eks.:

* Antiarytmika, klasse Ia, f.eks. quinidin, procainamid, disopyramide.
* Antiarytmika, klasse III, f.eks. sotalol, bretylium.
* Intravenøs erythromycin, injektion af co-trimoxazol eller pentamidin.
* Visse antipsykotiske midler, f.eks. chlorpromazin, thioridazin, fluphenazin, pimozid, haloperidol, amisulpirid og sertindol.
* Lithiumholdige og tricyckliske antidepressive midler, f.eks. doxepin, maprotilin, amitriptylin.
* Visse antihistaminer, f.eks. terfenadin, astemizol, mizolastin.
* Malaribehandling, f.eks. kinin, mefloquin, chloroquin, halofantrin.
* Moxifloxacin.

Fluoroquinoloner

Der har i sjældne tilfælde været indberettet forlængelse af QTc-intervallet, med eller uden torsade de pointes, hos patienter, der tog amiodaron og fluoroquinoloner. Samtidig brug af amiodaron og fluoroquinoloner bør undgås (samtidig brug af moxifloxacin er kontraindiceret, se ovenfor).

Hjerterytmereducerende lægemidler, som medfører automaticitets- eller overlednings­forstyrrelser

Kombinationsbehandling med følgende lægemidler frarådes:

* Betablokkere og visse calciumblokkere (diltiazem, verapamil), da negative kronotrope egenskaber kan forstærkes og overledningsforstyrrelser kan forekomme.
* Sofosbuvir: Samtidig administration af amiodaron og sofosbuvir-holdige regimer kan føre til alvorlig symptomatisk bradykardi. Hvis samtidig administration ikke kan undgås, anbefales hjertemonitorering (se pkt. 4.4).
* Stimulerende laksantia, som kan medføre hypokaliæmi, hvorved risikoen for "torsade de pointes" øges. Der bør anvendes andre former for laksantia.

Kombinationsbehandling med følgende lægemidler, som også kan medføre hypokaliæmi og/eller hypomagnesæmi, bør overvejes med forsigtighed:

* diuretika
* systemiske kortikosteroider
* tetracosactid
* intravenøs amphotericin B.

Generel anæstesi
Potentielt alvorlige komplikationer som bradykardi, der ikke reagerer på atropin, hypotension, ledningsforstyrrelser, nedsat hjerteproduktion er blevet rapporteret hos patienter, der tager amiodaron under generel anæstesi (se pkt. 4.4).

Meget sjældne tilfælde af alvorlige respiratoriske komplikationer (akut respiratorisk nødsyndrom), som nogle gange er dødelige, er generelt observeret i perioden umiddelbart efter operationen. En mulig interaktion med en høj iltkoncentration kan være impliceret (se pkt. 4.4).

Indvirkningen af amiodaron på andre lægemidler

Amiodaron og/eller metabolitten, desethylamiodaron, hæmmer CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 og P-glycoprotein og kan medføre øget eksponering af deres substrater. Amiodarons lange halveringstid betyder, at der kan observeres interaktioner i flere måneder efter seponering af amiodaron.

PgP-substrater

Amiodaron er en P-gp-hæmmer. Samtidig administration af P-gp-substrater forventes at resultere i en stigning i eksponeringen af dem.

Digoxin

Administration af amiodaron hos patienter, som allerede behandles med digoxin, vil resultere i en stigning af koncentrationen af digozin i plasma, og derved fremtvinge symptomer og tegn, der forbindes med en høj koncentration af digoxin. Der kan forekomme forstyrrelser af automaticitet (alvorlig bradykardi), en synergistisk effekt på hjerterytmen og atrioventrikulær ledning. Klinisk, biologisk og EKG-monitorering anbefales for at holde øje med tegn på kardialglykosidtoksicitet, og dosis af digoxin bør halveres om nødvendigt.

Dabigatran

Der skal udvises forsigtighed, hvis amiodaron administreres samtidig med dabigatran pga. risikoen for blødning. Det kan være nødvendigt at justere dosen af dabigatran i overensstemmelse med produktresuméet.

CYP2C9-substrater

Amiodaron øger koncentrationen af CYP 2C9-substrater i plasma, f.eks. orale antikoagulanter (warfarin) og fenytoin, ved at hæmme cytokrom P450 2C9.

Warfarin

Dosis af warfarin bør reduceres i overensstemmelse hermed. Hyppigere monitorering af protrombintiden både under og efter behandling med amiodaron anbefales.

Phenytoin

Dosis af phenytoin bør reduceres ved tegn på overdosering, og koncentrationen i plasma bør måles.

CYP2D6-substrater

Flecainid

Da flecainid primært metaboliseres af CYP 2D6, kan amiodaron ved at hæmme dette isoenzym øge koncentrationen af flecainid i plasma, hvorfor det anbefales at reducere dosis af flecainid med 50 % samt omhyggeligt at monitorere patienten for bivirkninger. Monitorering af koncentrationen af flecainid i plasma anbefales kraftigt under sådanne omstændigheder.

CYP P450 3A4-substrater

Samtidig administration af lægemidler, der metaboliseres via dette enzymsystem, og amiodaron, som hæmmer CYP 3A4, kan resultere i en stigning af koncentrationen af disse lægemidler i plasma, hvilket kan medføre en potentiel stigning i deres toksicitet:

* Ciclosporin: Koncentrationen af ciclosporin i plasma kan stige helt op til to gange ved samtidig brug. En nedsættelse af dosis af ciclosporin kan være nødvendigt for at holde plasmakoncentrationen inden for behandlingsområdet.
* Statiner: Risikoen for muskulær toksicitet (f.eks. rhabdomyolyse) øges ved samtidig administration af amiodaron og statiner, som metaboliseres af CYP 3A4, f.eks. simvastatin, atorvastatin og lovastatin. Det anbefales at bruge statiner, som ikke metaboliseres af CYP 3A4, når der samtidig anvendes amiodaron.
* Andre lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450 3A4, f.eks. lægemidler som lidocain, sirolimus, tacrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin og colchin.

Interaktioner med substrater af andre CYP 450-isoenzymer

*In vitro*-forsøg har vist, at amiodaron også kan hæmme CYP 1A2, CYP 2C19 og CYP 2D6 via sin primære metabolit. Ved samtidig administration forventes amiodaron at øge koncentrationen i plasma af lægemidler, hvis metabolisme afhænger af CYP 1A2, CYP 2C19 og CYP 2D6.

Andre produkters indvirkning på amiodaron

CYP3A4-hæmmere og CYP2C8-hæmmere kan potentielt hæmme amiodaronmetabolismen og øge eksponeringen af amiodaron. Det anbefales at undgå CYP 3A4-hæmmere (f.eks. grapejuice og visse lægemidler) under behandling med amiodaron. Grapejuice hæmmer cytokrom P450 3A4 og kan øge koncentrationen af amiodaron i plasma. Grapefrugtjuice bør undgås under behandling med oral amiodaron.

**4.6 Graviditet og amning**

Fertilitet

Forhøjet koncentration i serum af Luteiniserende hormone (LH) og Follikelstimulerende hormone (FSH) blev fundet hos mandlige patienter efter længerevarende behandling, hvilket indikerer testikulær dysfunktion.

Graviditet

Der findes data for et begrænset antal eksponerede graviditeter. Amiodaron og N-desmethylamiodaron krydser placentabarrieren og der opnås 10-25 % af moderens plasmakoncentration hos spædbarnet. De mest almindelige komplikationer inkluderer hæmmet vækst, for tidlig fødsel og nedsat skjoldbruskkirtelfunktion hos nyfødte. Hypothyroidisme, bradykardi og forlængede QT-intervaller blev observeret hos ca. 10 % af de nyfødte. I isolerede tilfælde blev der fundet en forstørret skjoldbruskkirtel eller hjertemislyde. Misdannelsesraten er tilsyneladende ikke forøget. Imidlertid bør der tages højde for risikoen for hjerteeffekter. Amiodaron må derfor ikke anvendes hos gravide kvinder, medmindre det ikke kan undgås, og den reelle risiko for tilbagevenden af livstruende arytmier bør afvejes i forhold til de mulige risici for fostret. Som følge af amiodarons lange halveringstid skal kvinder i den fødedygtige alder bør planlægge graviditet tidligst et halvt år efter endt behandling, for at undgå embryonal/føtal eksponering tidligt i graviditeten.

Amning

Det er vist, at det aktive stof og den aktive metabolit udskilles i modermælk. Hvis behandling er nødvendig under amning, eller hvis amiodaron tages under graviditet, bør amning ophøre. Brugen er kun tilladt under særlige livstruende omstændigheder som angivet i afsnit 4.1, 4.3 og 4.4.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Amiodaron kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De meste almindelige bivirkninger, der er indberettet for intravenøs amiodaron, er infusionsinduceret phlebitis, bradykardi og hypotension.

Tabel 1. Hyppigheden af de bivirkninger:

| **Systemorgan****klasse** | **Meget almindelig** (≥ 1/10) | **Almindelig** (≥ 1/100 til < 1/10) | **Ikke almindelig** (≥ 1/1 000 til < 1/100***)*** | **Sjælden** (≥ 1/10 000 til < 1/1 000) | **Meget sjælden**(< 1/10 000) | **Ikke kendt** (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data) |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Blod- og lymfesystem |  |  |  |  |  | - Hos patienter, der tager amiodaron, har der været tilfældige fund af granulom i knoglemarven. Den kliniske betydning af dette er ukendt.- Neutropeni- Agranulocytose |
| Immunsystemet |  |  |  |  | Anafylaktisk chok. | Angioneurotisk ødem (Quincke's ødem) |
| Det endokrine system |  |  |  |  | Syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af antidiuretisk hormon (SIADH). | - Hyper­thyroidisme, kan være fatal (se pkt. 4.4).- Hypo­thyroidisme. |
| Psykiske forstyrrelser |  | Nedsat libido |  |  |  | - Delirium (herunder forvirring)- Hallucination |
| Nerve­systemet |  | Ekstrapyramidal tremor. | Perifer, sensorimotorisk neuropati og/eller myopati, der som regel forsvinder ved seponering af lægemidlet. |  | * - Benign intrakraniel hypertension (*pseudo-tumor cerebri*).
* - Hovedpine.
 |  |
| Øjne | Mikroaflejringer på forsiden af cornea, der ses hos næsten alle patienter og er normalt begrænset til området under pupillen. Dette kan være forbundet med farvede ringe i blændende lys eller sløret syn. Disse aflejringer fortager sig normalt 6-12 måneder efter seponering af amiodaron. |  |  |  |  | Optisk neuropati/neuritis, der kan udvikle sig til blindhed (se pkt. 4.4). |
| Hjerte |  | Dosisa­fhængig bradykardi. |  |  | - Alvorlig bradykardi (i tilfælde af sinusknudedysfunktion og hos ældre patienter) eller (mere sjældent) sinusstop, hvilket kan nødvendiggøre seponering af behandlingen. - Forekomst af nye - og forværring af eksisterende - arytmier, , hvilket sommetider efterfølges af hjertestop (se også pkt. 4.4 og 4.5). - Lednings­forstyrrelser (sinoatrialt blok, AV-blok). | *Torsade de pointes* (se pkt. 4.4) |
| Vaskulære sygdomme |  | Hypotension og øget hjertefrekvens umiddelbart efter injektion. Disse symptomer er normalt moderate og forbigående. Der har været indberettet tilfælde af alvorlig hypotension eller shock efter overdosering eller for hurtig administration (bolus­injektion). |  |  | Hedeture. |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum |  |  |  |  | - Interstitiel pneumonitis eller fibrose, undertiden dødelig (se pkt. 4.4). - Akut adult respiratory distress syndrome, sommetider med dødelig udgang. - Broncho­spasmer og/eller apnø hos patienter med alvorlige respiratoriske problemer, især patienter med astma. |  |
| Mave-tarm-kanalen |  |  |  |  | Kvalme. | Pancreatitis (akut). |
| Lever og galdeveje |  |  |  |  | - En let til moderate stigning i koncentrationen af aminotrans­ferase (1,5-3 gange over normalen) ved behandlingsstart, som oftest er forbigående og forsvinder efter dosisreducering.- Akutte leverfunktions­lidelser, med øget aminotrans­ferase i serum og/eller gulsot, herunder leversvigt, sommetider med dødelig udgang (se pkt. 4.4). |  |
| Hud og subkutane væv |  | Eksem. |  |  | Svedtendens. | - Urticaria.- Alvorlige hudreaktioner, f.eks. toksisk epidermal nekrolyse (TEN)/Stevens-Johnson-syndrom (SJS), bulløs dermatitis og lægemiddel­reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  |  |  |  | Rygsmerter. |
| Det reproduktive system og mammae  |  |  |  |  |  | Nedsat libido |
| Almene symptomer og reaktioner på administra­tionsstedet |  | På infusions-/injektionsstedet: Smerter, erytem, ødem, nekrose, blodudtræd­ning, infiltration, inflammation, induration, trombo­phlebitis, phlebitis, cellulitis, infektion, pigment­forandringer. |  | Hjælpestoffet benzylalkohol kan udløse overfølsomhedsreaktioner. |  |  |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer  |  |  |  |  |  | Transplantat­dysfunktion efter hjertetrans­plantation (se pkt. 4.4) |

Der er i meget sjældne tilfælde indberettet forskellige kliniske symptomer, som tyder på overfølsomhedsreaktioner: Vaskulitis, nedsat nyrefunktion med stigning i kreatininkoncentration, thrombocytopeni, anafylakse.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk/)

**4.9 Overdosering**

Der er ingen data vedrørende overdosering ved intravenøs amiodaron.

I tilfælde af akut overdosis eller for hurtig intravenøs administration kan følgende observeres: Kvalme, opkastning, forstoppelse, svedtendens, bradykardi og forlænget QT-interval. Efter betydelig overdosering kan indtræden af hypotension, hjerteblok og Torsades de Pointes også forventes. I særlige tilfælde kan der forekomme hyperthyroidisme.

Efter betydelig overdosering bør længerevarende EKG-monitorering iværksættes. Indlæggelse på intensivafdeling bør overvejes. Hypotension kan behandles med infusionsvæsker eller hypotensiva. Brug af alpha- eller beta-adrenerge midler eller midlertidig pacing kan være indiceret. Antiarytmika, klasse Ia og III, bør undgås, da de forbindes med forlængelse af QT-interval og induktion af Torsades de Pointes. Yderligere behandling bør være understøttende og symptomatisk. Amiodaron og metabolitterne kan ikke dialyseres.

Farmakokinetikken for amiodaron betyder, at tilstrækkelig og længerevarende overvågning af patienten, især hjertestatus, anbefales.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: C 01 BD 01. Hjerteterapi, antiarytmika, klasse III.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Amiodaron er et di-ioderet af benzofuranderivat og er klassificeret som et klasse III-antiarytmikum pga. substansens evne til at øge varigheden af hjerteaktionspotentialet i både atriers og ventriklers myocytter via blok af hjertets K+-kanaler (primært af den hurtige komponent af den forsinkede genregulerende strøm af kaliumioner [delayed rectifier K+ current, IKr]). Det betyder, at det forlænger refraktærperioden for aktionspotentialet, hvilket fører til hæmning af ektopiske og re-entry arytmier samt forlængelse af QTc-intervallet på EKG'et. Herudover blokerer amiodaron strømmen af natriumioner (klasse I-effekt) og calciumioner (klasse IV-effekt) i hjertet. Sidstnævnte kan føre til langsommere overledning gennem de sinoatriale og atrioventrikulære knuder.

Under længerevarende administration synes amiodaron også at hæmme transporten af ionkanaler fra det endoplasmatiske reticulum til plasmamembranen i hjertets myocytter, og disse virkninger kan bidrage til amiodarons kardielle elektrofysiologiske virkninger ved kronisk administration.

Endvidere er amiodaron en non-kompetitiv antagonist ved både ß- og α-adrenoceptorer, hvorfor amiodaron har hæmodynamiske effekter: Dilatation af koronararterier og perifer vasodilation medfører en reduktion af det systemiske blodtryk. Negative inotropiske, negative kronotropiske og negative dromotropiske virkninger synes at blive induceret af de ß-adrenerge antagonistiske virkninger, der induceres af amiodaron.

Visse af amiodarons virkninger ligner hypothyroidisme, hvilket kan skyldes hæmning af syntesen af thyreoidealhormon. Amiodaron er en potent hæmmer af iodothyronin-5´-monodeiodinase-aktivitet (det primære T4-T3-konverterende enzym). Hos rotter er der observeret stigning i thyroideastimulerende hormon (TSH), thyroxin (T4) og revers triiodothyronin (rT3) i serum samt fald i triiodothyronin (T3) i serum som følge af hæmning af deiodering af T4 til T3. Disse antithyreoide virkninger ved amiodaron bidrager muligvis til substansens kardielle elektrofysiologiske virkninger.

Hovedmetabolitten, N-desethylamiodaron, har lignende virkninger på kardiel elektrofysiologi som den uomdannede substans.

Sikkerheden og virkningen af intravenøs amiodaron til patienter som fik hjertestop uden for et hospital, som følge af stødresistent ventrikelflimmer er blevet evalueret i to dobbeltblinde forsøg: ARREST-forsøget, hvor amiodaron blev sammenlignet med placebo, og ALIVE-forsøget, hvor amiodaron blev sammenlignet med lidocain. Begge forsøgs primære endepunkt var antallet af patienter, der overlevede indtil hospitalsindlæggelse.

I ARREST-forsøget fik 504 patienter - som fik hjertestop uden for hospitalet som følge af ventrikelflimmer eller pulsløs ventrikulær takykardi, som var refraktær overfor tre eller flere defibrilleringsforsøg og adrenalin - enten 300 mg amiodaron, som var fortyndet i 20 ml glucose 5 % som en hurtig injektion i en perifer vene (246 patienter) eller placebo (258 patienter). Ud af de 197 patienter (39 %), som overlevede turen til hospitalet, øgede amiodaron signifikant chancen for genoplivning og hospitalsindlæggelse: 44 % i gruppen, der fik amiodaron, i forhold til 34 % i gruppen, der blev behandlet med placebo (p = 0,03). Efter justering for andre uafhængige variabler var det justerede forhold for overlevelse frem til hospitalsindlæggelse 1,6 (95 % konfidensinterval), 1,1 til 2,4, p = 0,02) i gruppen, der fik amiodaron, sammenlignet med placebogruppen. Forekomsten af hypotension (59 % kontra 25 %, p = 0,04) og bradykardi (41 % kontra 25 %, p = 0,004) var mere almindelig hos patienter, som fik amiodaron, end patienter, der fik placebo.

I ALIVE-forsøget fik 347 patienter - med ventrikelflimmer, som var refraktær overfor tre eller flere defibrilleringsforsøg, adrenalin og endnu et defibrilleringsforsøg, eller med tilbagevendende ventrikelflimmer efter indledende vellykket defibrillering - enten amiodaron (5 mg/kg) eller lidocain (1,5 mg/kg). Amiodaron øgede i markant chancerne for genoplivning og hospitalsindlæggelse: 22,8 % i gruppen, der fik amiodaron (41 ud af 180 patienter) i forhold til 12 % i gruppen, der fik lidocain (20 ud af 167 patienter), p = 0,009. Efter justering for andre faktorer, der påvirker overlevelse, var det justerede forhold for overlevelse frem til hospitalsindlæggelse 2,49 (95 % konfidensinterval), 1,28 til 4,85, p = 0,007) i gruppen, der fik amiodaron, sammenlignet med gruppen, der fik lidocain. Andelen af patienter, der stadig havde hjertestop efter administration af den indledende forsøgsmedicin og efterfølgende defibrillering, var signifikant højere i gruppen, der fik lidocain (28,9 %), end i gruppen, der fik amiodaron (18,4 %), p = 0,04.

*Pædiatrisk population:*

Der er ikke udført kontrollerede pædiatriske studier.

I offentliggjorte studier er sikkerheden af amiodaron blevet evalueret hos 1118 pædiatriske patienter med forskellige former for arytmier. Følgende doser blev anvendt i pædiatriske kliniske studier:

Oral

* Støddosis: 10-20 mg/kg/dag i 7-10 dage (eller 500 mg/m2/dag angivet pr. kvadratmeter).
* Vedligeholdelsesdosis: Den mindste, effektive dosis bør anvendes. Alt efter den individuelle respons kan det svinge mellem 5-10 mg/kg/dag (eller 250 mg/m2/dag angivet pr. kvadratmeter).

Intravenøs

* Støddosis: 5 mg/kg legemsvægt over en periode på 20 minutter til 2 timer.
* Vedligeholdelsesdosis: 10-15 mg/kg/dag over en periode fra et par timer til flere dage.

Oral behandling kan om nødvendigt påbegyndes samtidig med den sædvanlige støddosis.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Amiodaron har en langsom elimineringshastighed og en høj affinitet for væv. Absorption af amiodaron fra mave-tarmkanalen efter oral administration er 50 %. Efter en enkelt dosis nås koncentrationen i plasma efter 3-7 timer. Ophobningen af amiodaron i myokardievævet er nødvendig for at opnå terapeutisk virkning. Alt efter mætningsdosis kan der forventes en terapeutisk virkning efter et par dage og op til 2 uger.

Intravenøs administration

Efter injektion opnås maksimal effekt efter 15 minutter. Efter denne tid sker der distribution til vævet, og koncentrationen i plasma falder gradvis inden for 4 timer.

Behandlingen skal fortsættes intravenøst eller peroralt for at opnå mætning af vævet. Under mætning ophobes amiodaron især i fedtvævet, og steady-state opnås efter en periode på en til flere måneder.

Disse egenskaber betyder, at den anbefalede mætningsdosis bør administreres for at opnå hurtig mætning af vævet, hvilket er en forudsætning for terapeutisk virkning.

Amiodaron har en lang halveringstid, som varierer inter-individuelt på mellem 20 og 100 dage.

Den primære elimineringsvej er via leveren og galden. 10 % af stoffet elimineres via nyrerne.

Den lave eliminering via nyrerne betyder, at den sædvanlige dosis kan administreres til patienter med nedsat nyrefunktion.

Efter seponering udskilles amiodaron over flere måneder.

*Pædiatrisk population:*

Der er ikke udført kontrollerede pædiatriske studier.

I de begrænsede offentliggjorte tilgængelige data vedrørende pædiatriske patienter er der ikke iagttaget forskelle i forhold til voksne.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I kroniske toksicitetsstudier førte amiodaron til lungeskader (fibrose, phospholipidose, hos hamstre, rotter og hunde). Pulmonal toksicitet synes at skyldes radikal dannelse og forstyrrelse af cellulær energiproduktion. Herudover forårsagede amiodaron leverskader hos rotter. Vedrørende de genotoksiske aspekter er der udført *in vitro*-ames test og *in vivo*-mikronukleustest med knoglemarv fra mus. Begge undersøgelser gav negative resulter.

I et 2-årigt karcinogenicitetsstudie med rotter forårsagede amiodaron en stigning i follikulær thyroideacancer (adenomer og/eller karcinomer) hos begge køn ved kliniske relevante eksponeringer. Eftersom mutagenicitetsresultaterne var negative, antages en epigenisk frem for en genotoksisk mekanisme for denne type tumorinduktion. Hos musen blev der ikke observeret karcinomer, men der blev set en dosisafhængig follikulær hyperplasi i skjoldbruskkirtlen. Disse indvirkninger på skjoldbruskkirtlen hos rotter og mus skyldes sandsynligvis den virkning, som amiodaron har på syntesen og/eller frigivelsen af skjoldbruskkirtelhormoner. Relevansen af disse resultater for mennesker er lav.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Polysorbat 80 (E433)

Benzylalkohol

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Amiodaron er uforligelig med saltvandsopløsning og må kun administreres i glucose 5 % løsning.

Ved anvendelse af administrationsudstyr, der indeholder blødgørere såsom DEHP (di-2-ethylhexylphthalat), i forbindelse med amiodaron, kan der forekomme udvaskning af DEHP i opløsningen. For at minimere patienteksponering for DEHP skal den fortyndede amiodaronopløsning administreres via et infusionssæt, der ikke indeholder DEHP såsom polyolefin (PE, PP) eller glassæt.

Der må ikke tilføjes andre stoffer til amiodaroninfusioner.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

 Uåbnede ampuller: 2 år

Forberedte løsninger:

Der er påvist kemisk og fysisk stabilitet ved brug i 24 timer ved 25°C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt skal lægemiddel anvendes straks efterfortynding.

Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne og betingelserne før brug brugerens ansvar og skal normalt ikke være længere end 24 timer ved 2 til 8° C, medmindre fortynding udføres under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C. Må ikke opbevares i køleskab eller nedfryses. Opbevar ampullerne i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Se pkt. 6.3 vedrørende opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Hver foldeæske indeholder klare glasampuller med 5 ml, type I, med 3 ml sterilt koncentrat.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Der er modtaget rapporter om krystallisering for Amiodaron Hameln 50 mg/ml koncentrat til injektions-/infusionsvæske, opløsning. Inden brug skal det sterile koncentrat visuelt kontrolleres for klarhed, partikler, misfarvning og brud på beholderen. Opløsningen må kun anvendes, hvis den er klar, fri for partikler og beholderen er ubeskadiget og intakt. Overvej at bruge in-line filtre som en yderligere sikkerhedsforanstaltning.

Inden indgivelse via intravenøs infusion skal Amiodaron ′′Hameln′′ fortyndes i henhold til anvisningerne med den anbefalede infusionsvæske, glucose 5 %. En ampul Amiodaron ′′Hameln′′, der fortyndes som anbefalet med 250 ml glucose 5 %, giver en koncentration på 0,6 mg/ml amiodaronhydrochlorid.

Indgiv 5 mg pr. kg legemsvægt i 250 ml glucoseopløsning 5 % over en periode på 20 minutter til 2 timer.

På grund af opløsningens stabilitet må der ikke anvendes koncentrationer på under 300 mg pr. 500 ml, og der må ikke tilføjes andre lægemidler til infusionsvæsken (se pkt. 4.2).

Kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 ApS

Stenhuggervej 12

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

68524

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. januar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

3. oktober 2023