

 **14. juni 2024**

**PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Cordarone, tabletter (Orifarm)**

1. **D.SP.NR.**

 6236

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Cordarone

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Amiodaronhydrochlorid 100 mg

 Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

 Indeholder lactosemonohydrat.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

 Tabletter. (Orifarm)

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Forebyggelse og behandling af supraventrikulære og ventri­kulære takyarytmier, hvor andre antiarytmika har utilstræk­kelig effekt.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Generelt:

Behandling med amiodaronhydrochlorid bør kun initieres og monitoreres på hospital eller af speciallæge i kardiologi.

På grund af den sene indtræden af virkningen er en høj initialdosis nødvendig, indtil det nødvendige amiodaronniveau er opnået i vævet.

Det er vigtigt at patienten kontrolleres jævnligt for at sikre, at man opdager kliniske karakteristika forbundet med overdreven dosering og at doseringen justeres derefter.

Da føde øger hastigheden og graden af absorptionen af amiodaronhydrochlorid, bør det tages på samme tidspunkt afpasset i forhold til måltiderne.

Voksne:

Det er specielt vigtigt at den lavest mulige effektive dosis anvendes i alle tilfælde, og at dosis baseres på patientens individuelle respons og velbefindende. Følgende dosering er sædvanligvis effektiv.

 *Initial stabilisering:*

Behandlingen bør starte med 200 mg 3 gange daglig i en uge. Derefter reduceres dosis til 200 mg 2 gange daglig i endnu en uge.

*Vedligeholdelsesdosis:*

Dosis reduceres til en enkelt daglig dosis på 200 mg, eller lavere hvis det er hensigtsmæssigt. Tabletterne på 100 mg kan anvendes til fastsættelse af den lavest mulige effektive daglige dosis til kontrol med arytmier. I sjældne tilfælde kan vedligeholdelsesdosis overstige 200 mg. Vedligeholdelsesdosis bør jævnligt revurderes, specielt hvis den overstiger 200 mg.

*Skift fra intravenøs til oral behandling*:

Så snart der er opnået tilstrækkelig respons med intravenøs behandling, bør samtidig behandling med peroral amiodaron startes med sædvanlig initialdosis (200 mg tre gange daglig). Behandlingen med intravenøs amiodaron skal derefter nedtrappes gradvist.

Ældre:

Det er vigtigt at den lavest mulige effektive dosis anvendes. Der er ingen doku­mentation for at ældres doseringsbehov er anderledes. Der kan dog være større risiko for bradykardi og overledningsforstyrrelser, hvis der gives en for stor dosis. Kontrol af thyroideafunktionen bør prioriteres højt (se pkt.4.3 Kontraindikationer og pkt.4.8 Bivirkninger)

Pædiatriske patienter:

 Sikkerheden og virkningen af amiodaron hos børn er ikke fastlagt. Derfor er anvendelse af amiodaron til børn ikke anbefalelsesværdig. Tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for amiodaron, iod eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1

Sinusbradykardi, sinoatrialt blok og syg sinus syndrom, medmindre patienten har pacemaker (risiko for sinusarrest).

Alvorlige atrioventrikulære overledningsforstyrrelser, medmindre patienten har pacemaker.

Kombinationsterapi med lægemidler, som kan udløse *torsade de pointes* (se pkt. 4.5).

Thyroideadysfunktion.

Graviditet undtagen under særlige omstændigheder (se pkt. 4.6).

Amning (se pkt. 4.6).

Samtidig behandling med monoaminoxidasehæmmere.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Al information om præparatet, mundtlig såvel som skriftlig, skal indeholde oplysninger om, at præparatet på grund af hyppige og alvorlige bivirkninger kun bør anvendes, hvor andre antiarytmika har utilstrækkelig effekt, og at patienterne under behandlingen nøje bør følges med undersøgelser for bivirkninger fra lunger, thyroidea og lever.

Præparatet kan anvendes til gravide ved livstruende og svangerskabstruende arytmier. Det nyfødte barn bør kontrolleres nøje for thyroideadysfunktion.

**Særlige advarsler**

*Hjertesygdomme (se pkt. 4.8):*

Amiodarons farmakologiske virkning udløser ekg-forandringer såsom QT-forlængelse (forbundet med forlænget repolarisering) eventuelt med udvikling af U-takker. Disse forandringer er dog ikke tegn på toksicitet. Hos ældre kan hjertefrekvensen falde markant.

Behandlingen bør seponeres, hvis der opstår 2. eller 3. grads AV-blok, sinoatrialt blok eller bifascikulært blok.

Der er rapporteret debut af arytmi eller forværring af behandlet arytmi, undertiden med dødelig udgang. Det er vigtigt, men vanskeligt at skelne mellem manglende virkning af lægemidlet og en proarytmisk virkning, uanset om denne er forbundet med forværring af hjertesygdommen. Proarytmiske virkninger rapporteres sjældnere for amiodaron end for andre antiarytmiske midler, og de forekommer generelt i forbindelse med QT-forlængende faktorer såsom lægemiddelinteraktioner og/eller elektrolytforstyrrelser *(*se pkt. 4.5 og 4.8). På trods af QT-interval forlængelse udviser amiodaron lav torsadogen aktivitet.

*Svær bradykardi og hjerteblok (se pkt. 4.5)*

Der er set livstruende tilfælde af svær 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 i klinisk ambulatorium eller ved selvmonitorering dagligt i mindst de første to 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 sofosbuvir.

Alle patienter med samtidig eller nylig brug af amiodaron skal advares om symptomerne på bradykardi og hjerteblok og informeres om øjeblikkeligt at søge lægehjælp, hvis symptomerne opstår.

*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 hjertetransplantationer, 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.

*Hypertyreose (se pkt. 4.4.2 og 4.8):*

Hypertyreose kan forekomme under behandlingen med amiodaron og indtil flere måneder efter seponering. Lægen bør fatte mistanke ved kliniske træk, sædvanligvis af let karakter, som vægttab, begyndende arytmi, angina pectoris og kongestiv hjerteinsufficiens. Diagnosen understøttes af et klart fald i ultrasensitiv serum TSH (usTSH), i hvilket tilfælde amiodaron skal seponeres. Sædvanligvis opnås bedring i løbet af nogle måneder efter ophør med behandlingen, idet klinisk bedring indtræffer før normalisering af thyroidea-funktionsprøver. Alvorlige tilfælde, til tider fatale, kræver akut medicinsk behandling. Behandlingen skal tilpasses det enkelte tilfælde og kan bestå af: antithyroide lægemidler (der ikke altid udviser effekt), behandling med kortikosteroider og betablokkere.

*Lungesygdomme (se pkt. 4.8):*

Eventuel dyspnø eller hoste uden ekspektorat kan skyldes lungetoksicitet såsom interstitiel pneumonitis. Ved mistanke om denne diagnose skal der tages røntgen af thorax hos patienter, der udvikler funktionsdyspnø, enten isoleret eller forbundet med generelt nedsat helbredstilstand (træthed, vægttab, feber). Behandlingen med amiodaron bør revurderes, idet interstitiel pneumonitis generelt er reversibel efter tidlig seponering af amiodaron (de kliniske tegn forsvinder sædvanligvis i løbet af 3-4 uger, og langsommere forbedring af røntgenbilleder og lungefunktion ses over flere måneder) og kortikosteroidbehandling bør overvejes.

Der er observeret yderst sjældne tilfælde af alvorlige respiratoriske komplikationer, sommetider dødelige, sædvanligvis i perioden umiddelbart efter operation (shocklunge - akut *adult respiratory distress syndrome*), og der kan muligvis være tale om interaktion med høj oxygenkoncentration (se pkt. 4.5 og 4.8).

*Leversygdomme (se pkt. 4.8):*

Nøje overvågning af leverfunktionen (aminotransferaser) anbefales øjeblikkeligt efter behandlingen med amiodaron er påbegyndt og regelmæssigt under behandlingen. Akutte leversygdomme (herunder svær levercelleinsufficiens eller leversvigt, undertiden dødeligt) samt kroniske leversygdomme kan forekomme ved anvendelse af orale og intravenøse formuleringer, og inden for de første 24 timer af i.v. amiodaron. Derfor bør amiodarondoser reduceres eller behandlingen seponeres, hvis transaminotransferaserne stiger til mere end 3 gange normalværdierne.

Kliniske og biologiske tegn på kronisk leversygdom forårsaget af amiodaron-tabletter (hepatomegali, aminotransferaser forhøjet til 5 gange normalværdierne) kan være minimale og reversible, men fatale tilfælde er dog rapporteret.

*Neuromuskulære sygdomme (se pkt. 4.8):*

Amiodaron kan forårsage perifer sensomotorisk neuropati og/eller myopati. Bedring opnås sædvanligvis i løbet af flere måneder efter seponering af amiodaron, men kan undertiden være ufuldstændig.

*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.

*Alvorlige bulløse reaktioner (se pkt. 4.8):*

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

**Særlige forsigtighedsregler**

Eftersom bivirkninger (se pkt. 4.8) normalt er dosisrelaterede, bør den mindste effektive vedligeholdelsesdosis gives.

*Solbeskyttelse:*

Patienterne skal informeres om, at de under behandlingen bør undgå solen og anvende solbeskyttelsesmidler (se pkt. 4.8).

*Monitorering (se pkt. 4.4.1 og 4.8):*

Det anbefales før start på behandling med amiodaron at udføre ekg og bestemme serumkalium. Monitorering af aminotransferaser (se pkt. 4.4.1) og ekg anbefales under behandlingen.

Da amiodaron kan give hypotyreose eller hypertyreose, især hos patienter med thyroidealidelser i personlig anamnese, anbefales endvidere klinisk og biologisk (usTSH) monitorering før start på behandling med amiodaron. Monitoreringen bør udføres under behandlingen og i flere måneder efter seponering deraf. Ved mistanke om thyroidea-dysfunktion, skal serum-usTSH bestemmes.

Særligt i forbindelse med kronisk administration af antiarytmika er der rapporteret tilfælde af øget ventrikulær defibrillation og/eller pacingtærskel for pacemaker eller en implanteret elektrisk defibrilliationsenhed, hvilket potentielt kan påvirke disse enheders ydeevne. Derfor anbefales det, at der udføres gentagen kontrol af enhedens funktion før og under amiodaronbehandling.

*Thyroide anomalier (se pkt. 4.8):*

Amiodaron indeholder iod og kan derfor påvirke optagelsen af radioiod. Imidlertid vil test af thyroideafunktionen (frit T3, frit T4, usTSH) forblive uforandret. Amiodaron hæmmer den perifere omdannelse af thyroxin (T4) til tri-iodthyronin (T3) og kan forårsage isolerede biokemiske forandringer (forøgelse af frit T4 i serum, og lettere nedsat eller endda normal frit T3 i serum) hos patienter med klinisk euthyroidisme. I sådanne tilfælde er der ingen grund til at seponere amiodaron.

Der bør opstå mistanke om hypotyreose, hvis der forekommer følgende sædvanligvis lette kliniske tegn: vægtøgning, kulde intolerance, reduceret aktivitet, voldsom bradykardi. Diagnosen understøttes af en klar stigning i serum-usTSH. Euthyroidisme opnås sædvanligvis i løbet af 1-3 måneder efter indstilling af behandlingen. I livstruende situationer kan behandlingen med amiodaron fortsættes i kombination med L-thyroxin. Dosis af L-thyroxin justeres i henhold til TSH-niveauet.

*Pædiatrisk population;*

Sikkerhed og effekt af amiodaron er ikke undersøgt i pædiatriske patienter. Derfor er anvendelse af amiodaron til børn ikke anbefalelsesværdig.

*Anæstesi (se pkt. 4.5 og 4.8):*

Før kirurgi skal anæstesiologen oplyses om, at patienten tager amiodaron.

*Alkohol:*

Patienterne tilrådes at moderere deres forbrug under behandlingen med amiodaron hydrochlorid, selvom der i litteraturen ikke er rapporteret en forstærkning af alkohols skadelige effekt på leveren.

*Indeholder lactose:*

Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactasemalabsorption.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Farmakodynamiske interaktioner

*Lægemidler, der kan inducere torsade de pointes*

Kombinationsterapi med lægemidler, der kan inducerer *torsade de pointes* er kontraindiceret (se pkt. 4.3) f.eks.:

* Klasse IA antiarytmika, f.eks. chinidin,
* Klasse III antiarytmika, f.eks. sotalol
* Bepridil.
* Ikke-antiarytmika såsom vincamin.
* Visse neuroleptiske stoffer.
* Cisaprid.
* Intravenøs erythromycin, co-trimoxazol eller pentamidin injektion.
* Antipsykotika, f.eks. chlorpromazin, thioridazin, pimozid, haloperidol.
* Lithium og tricykliske antidepressiva, f.eks. doxepin, maprotilin, amitriptylin.
* Visse antihistaminer, f.eks. terfenadin, mizolastin.
* Antimalaria midler, f.eks. chinin, mefloquin, chloroquin.

*Lægemidler, der kan inducere QT-forlængelse*

Kombinationsterapi med lægemidler, der kan forlænge QT intervallet skal baseres på en omhyggelig afvejning af potentielle risici og fordele for hver patient, da risikoen for *torsade de pointes* kan være øget (se pkt. 4.4.1) og patienter skal monitoreres for QT-forlængelser.

Fluoroquinoloner bør undgås hos patienter, der får amiodaron.

*Lægemidler, der sænker hjertefrekvensen, der forårsager automaticitet eller overledningsforstyrrelser*

Kombinationsterapi med følgende lægemidler kan ikke anbefales:

* Beta-blokkere og hjertefrekvenssænkende calciumantagonister (verapamil, diltiazem), da der kan opstå automaticitet (voldsom bradykardi) og overledningsforstyrrelser.

*Lægemidler, som kan inducere hypokaliæmi:*

Kombinationsterapi med følgende lægemidler kan ikke anbefales:

* Stimulerende laksantia, som kan give hypokaliæmi, hvorved risikoen for *torsade de pointes* øges. Andre former for laksantia bør anvendes i stedet.

Der skal udvises forsigtighed, når følgende lægemidler anvendes i kombination med Cordarone:

* Diuretika, der inducerer hypokaliæmi, enten alene eller i kombinationer.
* Systemiske kortikosteroider (gluko-/mineralo-), tetracosactid.
* Amphotericin B (i.v.).

Det er nødvendigt at forebygge hypokaliæmi (og om nødvendigt at korrigere for hypokaliæmi), QT-intervallet skal overvåges, og i tilfælde af *torsade de pointes* må der ikke gives antiarytmika (i stedet indledes ventrikulær pacing, og eventuelt gives magnesium i.v.).

*Generel anæstesi (se pkt. 4.4 og pkt. 4.8):*

Der er rapporteret potentielt alvorlige komplikationer hos patienter under generel anæstesi: bradykardi (reagerer ikke på atropin), hypotension, overledningsforstyrrelser, nedsat slagvolumen.

Der er observeret enkelte tilfælde af alvorlige vejrtrækningsproblemer (shocklunge - akut *adult respiratory distress syndrome*), hvoraf nogle dødelige, sædvanligvis i perioden umiddelbart efter operation. Der kan muligvis være tale om interaktion med høj oxygenkoncentration.

Cordarones interaktion med andre lægemidler

Amiodaron og/eller dennes metabolit, desethylamiodaron, hæmmer CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 og P-glycoprotein og kan øge eksponering af deres substrater.

Der er observeret interaktioner, mange måneder efter behandling med amiodaron er stoppet på grund af amiodarons lange halveringstid.

*Lægemidler, der metaboliseres af P-glucoprotein (P-gp):*

Amiodaron hæmmer P-gp. Samtidig administration med lægemidler, der metaboliseres af P-gp, forventes at resultere i en øgning af deres eksponering.

*Digitalis:*

Automaticitetsforstyrrelser (voldsom bradykardi) og atrioventrikulær overledning (synergistisk effekt) kan forekomme, ligesom der kan opstå en stigning i plasmadigoxinkoncentrationer på grund af et fald i clearance af digoxin.

Ekg og plasmakoncentrationen af digoxin bør overvåges, og patienterne bør observeres for kliniske tegn på digitalistoksicitet. Dosisjustering af digitalisbehandlingen kan være nødvendig.

*Dabigatran:*

Der skal udvises forsigtighed, når amiodaron administreres samtidig med dabigatran på grund af risikoen for blødninger. Dosisjustering af dabigatran kan være nødvendig.

*Lægemidler, der metaboliseres af CYP 2C9:*

Amiodaron forøger koncentrationen af stoffer, der metaboliseres af CYP 2C9 såsom warfarin og phenytoin ved at hæmme cytochrom P450 2C9.

*Warfarin:*

Kombinationen af warfarin og amiodaron kan forstærke effekten af perorale antikoagulantia og dermed forøge blødningsrisikoen. Det er nødvendigt at monitorere protrombinniveauet mere regelmæssigt og justere dosis af perorale antikoagulantia såvel under behandlingen som efter seponering af amiodaron.

*Phenytoin:*

Kombinationen af phenytoin og amiodaron kan føre til overdosering med phenytoin, resulterende i neurologiske symptomer. Klinisk overvågning skal udføres, og doseringen af phenytoin bør reduceres, så snart der opstår tegn på overdosering. Endvidere skal der bestemmes plasmaphenytoin.

*Lægemidler, der metaboliseres af CYP2D6:*

*Flecainid:*

Amiodaron forøger flecainidkoncentrationen i plasma ved at hæmme cytochrom CYP 2D6. Flecainiddoseringen bør derfor justeres.

*CYPP450 3A4-substrater:*

Ved samtidig administration af sådanne lægemiddelstoffer og amiodaron, der hæmmer CYP 3A4, kan der opstå forhøjede plasmakoncentrationer med mulig øgning af deres toksicitet:

* Ciclosporin:

I kombination med amiodaron kan plasmakoncentrationen af ciclosporin øges, og der bør tages højde for dette ved doseringen.

* Fentanyl:

I kombination med amiodaron kan fentanyls farmakologiske virkning forstærkes og risikoen for toxicitet forøges.

* Statiner:

Der er øget risiko for muskulær toksicitet (f.eks. rhabdomyolyse) ved samtidig administration af amiodaron og statiner, der metaboliseres af CYP 3A4 såsom simvastatin, atorvastatin og lovastatin.

Det anbefales at anvende et statin der ikke metaboliseres af CYP 3A4 ved samtidig behandling med amiodaron.

* Andre lægemidler, der metaboliseres af CYP 3A4:

Lidocain, sirolimus, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin og colchicin.

Andre lægemidlers interaktion med Cordarone

CYP3A4 hæmmere og CYP2C8 hæmmere kan have potentiale til at hæmme metabolismen af amiodaron og derved øge dens eksponering.

Det anbefales at undgå CYP 3A4 hæmmere (f.eks. grapefrugtjuice og visse lægemidler) under behandling med amiodaron.

Samtidig administration af amiodaron med et regime indeholdende sofosbuvir kan medføre alvorlig symptomatisk bradykardi.

Bør kun anvendes, hvis der ikke er andre behandlingsmuligheder. Tæt overvågning anbefales, hvis amiodaron administreres med sofosbuvir (se pkt. 4.4 og 4.8).

* 1. **Graviditet og amning**Graviditet:

Amiodaronhydrochlorid er kontraindiceret under graviditet, pga. effekterne på fostrets skjoldbruskkirtel, med mindre fordelene for moderen opvejer risikoerne for fostret.

Amning:

Amiodaronhydrochlorid er kontraindiceret under amning, da det udskilles i modermælk i tilstrækkelig koncentration til at give alvorlige skader på barnet.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning. Cordarone påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Amiodaron forårsager ofte aflejringer på cornea. Patienter bør advares om at de i sådanne tilfælde kan blive blændet af andre bilers lys ved kørsel i mørke.

* 1. **Bivirkninger**

Mikroaflejringer i cornea kan påvises hos næsten alle patienter, der behandles med Cordarone, men ellers ses bivirkninger hos 30-40% af patienterne. Cordarone kan forårsage alvorlige bivirkninger på lunger, lever, skjoldbruskkirtel, hud og det perifere nervesystem. Da disse reaktioner kan være forsinkede, bør patienter under langtidsbehandling overvåges nøje.

|  |  |
| --- | --- |
| **Blod og lymfesystem**Meget sjælden (<1/10.000)Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Hæmolytisk anæmi, aplastisk anæmi, trombocytopeni.Leukopeni, pancytopeni, granulom herunder knoglemarvsgranulom, neutropeni, agranulocytose. |
| **Immunsystemet**Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Angioneurotisk ødem (Quincke’s ødem), anafylaktisk reaktion, anafylaktisk shock. |
| **Det endokrine system**Almindelig (≥1/100 og <1/10)Meget sjælden (<1/10.000) | Hypotyreose, hypertyreose (undertiden dødelig).SIADH (syndrom med uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon) |
| **Metabolisme og ernæring**Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Nedsat appetit. |
| **Psykiske forstyrrelser**Almindelig (≥1/100 og <1/10)Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Nedsat libido.Delirium (inklusive forvirring), hallucination. |
| **Nervesystemet**Almindelig (≥1/100 og <1/10)Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)Meget sjælden (<1/10.000)Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Ekstrapyramidal tremor, mareridt, søvnforstyrrelser.Perifer sensomotorisk neuropati og/eller myopati, der sædvanligvis er reversibel ved seponering af lægemidlet (se pkt. 4.4.1).Ataxia cerebellaris, godartet intrakraniel hypertension (pseudo-tumor cerebri), hovedpine. Parkinsonisme, parosmi. |
| ØjneMeget almindelig (≥1/10)Meget sjælden (<1/10.000, inklusiv enkeltstående tilfælde) | Øjentørhed. Mikroaflejringer i cornea, sædvanligvis begrænset til området under pupillen. De kan være forbundet med farvet halo i blændende lys eller med uskarpt syn. Mikroaflejringer i cornea består af komplekse lipidaflejringer og er reversible ved indstilling af behandlingen.Optisk neuropati/neuritis, der kan udvikle sig til blindhed (se pkt. 4.4.1). |
| HjerteAlmindelig (≥1/100 og <1/10)Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)Meget sjælden (<1/10.000)Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Bradykardi (sædvanligvis moderat og dosisafhængig).Debut eller forværring af arytmi, undertiden efterfulgt af hjertestop (se pkt. 4.4.1 og 4.5). Ledningsforstyrrelser (sinoatrialt blok, forskellige grader af AV-blok) (se pkt. 4.4.2).Markant bradykardi eller sinusarrest hos patienter med sinusknudedysfunktion og/eller hos ældre patienter.*Torsade de pointes* (se pkt. 4.3, 4.4.1 og 4.5) |
| **Vaskulære sygdomme**Meget sjælden (<1/10.000) | Vaskulit. |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**Almindelig (≥1/100 og <1/10)Meget sjælden (<1/10.000)Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Lungetoksicitet (alveolær/interstitiel pneumonitis eller fibrose, pleuritis, bronchiolitis obliterans organising pneumonia/BOOP), undertiden dødelig (se pkt. 4.4.1). Bronkospasme hos patienter med alvorligt respirationssvigt og især hos astmapatienter.Akut *adult respiratory distress syndrome*, til tider dødelig, sædvanligvis umiddelbart efter operation (mulig interaktion med høj oxygenkoncentration) (se pkt. 4.4.1, 4.4.2 og 4.5).Dyspnø, tør hoste, pulmonal blødning/hæmoptyse. |
| **Mave-tarm-kanalen**Meget almindelig (≥1/10)Almindelig (≥1/100 og <1/10)Ikke almindelig (≥1/1000 og <1/100)Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Godartede gastrointestinale lidelser (kvalme, opkastning, dysgeusi, obstipation), der sædvanligvis forekommer ved den initiale stabilisering og aftager, når dosis reduceres.Forstoppelse.Tør mund.Pancreatitis (akut). |
| **Lever og galdeveje**Meget almindelig (≥1/10)Almindelig (≥1/100 og <1/10)Meget sjælden (<1/10.000) | Isoleret forhøjelse af aminotransferaser i serum, der normalt er moderat (1,5-3 gange normalværdien) og forekommer ved behandlingens start. Denne kan vende tilbage til normalværdien efter dosisreduktion eller endog spontant.Akutte leversygdomme med høje serum-aminotransferaser og/eller ikterus, herunder leversvigt, der undertiden er dødelig.Kroniske leversygdomme (pseudo-alkoholisk hepatitis, cirrose), undertiden dødelig. |
| **Hud og subkutane væv**Meget almindelig (>1/10)Almindelig (≥1/100 og <1/10)Meget sjælden (<1/10.000)Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Lysfølsomhed, herunder fototoksisk dermatitis (se pkt. 4.4.2). Grålig eller blålig hudpigmentering i forbindelse med langtidsbehandling med høje døgndoser. Pigmenteringen aftager langsomt efter indstilling af behandlingen. Erytem i forbindelse med strålebehandling, hududslæt (sædvanligvis uspecifikt), eksfoliativ dermatit, alopeci. Urticaria, alvorlige hudreaktioner såsom toksisk epidermal nekrolyse (TEN)/Stevens-Johnsons syndrom (SJS), bulløs dermatitis, lægemiddelreaktion med eosinofili ogsystemiske symptomer (DRESS). |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv**Almindelig – meget almindelig (>1/100)Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Proksimal muskelsvaghed.Lupuslignende reaktion. |
| **Det reproduktive system og mammae**Meget sjælden (<1/10.000) | Epididymitis, impotens. |
| **Undersøgelser**Meget sjælden (<1/10.000) | Forhøjet blodkreatinin |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data) | Transplantatdysfunktion efter hjertetransplantation (se pkt. 4.4). |

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)

* 1. **Overdosering**

Dyrestudier indikerer at amiodaronhydrochlorid har et højt LD50. Det er derfor ikke sandsynligt at en patient vil indtage en akut toksisk dosis. Men i et sådant tilfælde kan der foruden de generelle forholdsregler foretages en ventrikeltøm­ning for at reducere absorptionen. Hvis der opstår bradykardi, kan der gives beta-receptorstimulerende midler eller glucagon. Spontant resol­verende anfald af ventrikulær takykardi kan også forkomme. Der er set få tilfælde af sinus bradykardi, hjerteblok, tilfælde med ventrikulær takykardi, *torsade de pointes*, problemer med blodomløbet og leverskade. På grund af amiodaronhydrochlorids farmakokinetik anbefales forlænget overvågning af patienten, specielt med henblik på hjertets tilstand. Ellers symptomatisk behandling. Hverken amiodaron eller dets metabolitter fjernes ved dialyse.

* 1. **Udlevering**

 NBS

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

1. **Terapeutisk klassifikation**

 C01BD01 – Antiarhytmica, klasse III

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 **Antiarytmiske egenskaber:**

 - Forlængelse af fase 3 af aktionspotentialevarigheden, som især fører til et fald i kaliumstrømmen (klasse III ifølge Vaughan Williams klassifikation). En sådan forlængelse er ikke relateret til hjertefrekvensen.

 - Nedsat sinus-automaticitet førende til bradykardi, som ikke reagerer på indgift af atropin.

 - Nonkompetitiv alfa- og beta-adrenergisk hæmning.

 - Nedsættelse af sinoatrial, atrial og nodal ledning, som forstærkes ved hurtig rytme.

 - Ingen ændring i den intraventrikulære ledning.

 - Forlængelse af refraktærperioden og nedsættelse af myocardiums irritabilitet såvel på det atriale, det nodale samt det ventrikulære plan.

 - Forlænget refraktærperiode i de accessoriske atrioventrikulære ledningsbaner med nedsættelse af overledningshastigheden.

 **Anti-iskæmiske egenskaber:**

 - Moderat fald i den perifere modstand og fald i hjertefrekvensen, hvilket fører til nedsat oxygenbehov.

 - Nonkompetitiv alfa- og beta-adrenergiske antagonistiske egenskaber.

 - En direkte dilaterende virkning på hjertekarrene.

 **Andre:**

 - Ingen signifikant negativ inotrop virkning og opretholdelse af slagvolumen.

 Der er ikke udført kontrollerede pædiatriske studier med amiodaron.

 Sikkerheden af amiodaron blev undersøgt i publicerede forsøg med 1118 pædiatriske patienter med forskellige arytmier. Følgende dosering blev anvendt i pædiatriske kliniske studier.

 Oral

* initialdosis: 10-20 mg/kg/dag i 7 til 10 dage (eller 500 mg/m2/dag, hvis målt i kvadratmeter)
* vedligeholdelsesdosis: den mindste effektive dosis bør anvendes; ud fra individuel respons kan det være mellem 5 til 10 mg/kg/dag (eller 250 mg/m2 hvis målt i kvadratmeter)

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Amiodaron optages langsomt i kroppen og har en høj vævsaffinitet, især i fedtvæve­ne. Den perorale biotilgængelighed svinger mellem 30 og 80 % (middelværdi ca. 50 %). Efter enkelt indgift opnås maksimale plasmakoncentrationer efter 3-7 timer. Proteinbindingen er høj (ca. 96 %), og det tilsyneladende distributionsvolumen er meget højt. Eliminationen er svingende og langsom. Halveringstiden rapporteres at være fra 20 til 100 dage efter langtidsbehandling, og steady-state for plasmakon­centrationen opnås efter en til flere måneder. Amiodaron metaboliseres hovedsageligt af CYP3A4 og også af CYP2C8 og elimineres via gallen. Udsondring i urin er minimal. Elimination af amiodaron synes at være hurtigere hos børn end voksne. Hovedmetabolitten er desetylamiodaron, som under langtidsbehandling opnår plasmaniveauer, som er lige så store som moderstof­fets. Den farmakologiske aktivitet af denne metabolit er ikke afklaret. *In vitro* studier viser, at amiodaron og desethylamiodaron er potentielle hæmmere af CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 og 2C8. Ved samtidig administration forventes det, at amiodaron øger plasmakoncentrationen af lægemidler, hvis metabolisering er afhængig af CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 og 2C8.

 Både amiodaron og desetylamiodaron har kunnet måles i plasma mindst 3 måneder efter endt peroral langtidsbehandling. Plasmakoncentrationen af amiodaron er ikke forhøjet hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvilket gør det muligt at indgive lægemidlet i konventionelle doser til sådanne patienter. Farmakokinetikken ved leverinsufficiens er ikke afklaret. Afhængig af denne bør der anvendes initiale stabiliseringsdoser for hurtigt at opnå en vævskoncentration, som er tilstrækkelig til at opnå en terapeutisk virkning. Dette sker normalt efter en uge (fra nogle dage og indtil 2 uger) afhængig af den initiale stabiliseringsdosis. Der opstår en sammenhæng mellem dosis og steadystate plasmakoncentrationen af amiodaron, hvorimod der ikke foreligger nogen klar korrelation mellem plasmakoncentration og virkning.

 Jod frigives delvist fra molekylet og forefindes i urin som jodholdige forbindelser, svarende til 6 mg/24 timer, når dosis er amiodaron 200 mg daglig. Den resterende del af molekylet indeholder således det meste af joden og elimineres med fæces efter udskillelse fra leveren.

 Efter seponering af behandling fortsætter eliminering i adskillige måneder. Residualvirkningen vedvarer i 10 dage til 1 måned, hvilket bør tages i betragtning.

 Der er ikke udført kontrollerede pædiatriske studier. I de begrænsede publicerede data, der er tilgængelige for pædiatriske patienter, var der ingen forskel sammenlignet med voksne.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

 I et 2-års karcinogenicitetsstudie hos rotter forårsagede amiodaron en stigning i follikulære tumorer i thyroidea (adenomer og/eller karcinomer) hos begge køn ved klinisk relevante eksponeringer. Da mutagene fund var negative, foreslås en epigenetisk snarere end genotoksisk mekanisme for denne type tumorinduktion. Hos mus blev karcinomer ikke observeret, men en dosisafhængig thyroid follikulær hyperplasi blev set. Disse virkninger på thyroidea hos rotter og mus skyldes sandsynligvis virkningerne af amiodaron på syntesen og/eller frigivelsen af thyroide hormoner. Relevansen af disse fund for mennesker er lav.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

* 1. **Hjælpestoffer**

 Lactosemonohydrat, majsstivelse, povidon, kolloid silica, magnesiumstearat.

* 1. **Uforligeligheder**

 -

* 1. **Opbevaringstid**

 3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares under 25oC.

 Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

 Blister.

* 1. **Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 63278

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 13. marts 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 14. juni 2024