

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Cordarone® 100 mg tabletit

Cordarone® 200 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 tabletti sisältää:

100 mg: Amiodaronihydrokloridia 100 mg

200 mg: Amiodaronihydrokloridia 200 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti

100 mg: Pyöreä, jakourteellinen, kaksoiskupera, valkoinen tai kellertävä tabletti, merkinnät aktiopotentiaalisymboli ja luku 100, Ø 8,0 mm.

200 mg: Pyöreä, jakourteellinen, kaksoiskupera, valkoinen tai kellertävä tabletti, merkinnät aktiopotentiaalisymboli ja luku 200, Ø 10,5 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kaikentyypiset symptomaattiset takyarytmiat, kuten ventrikulaarinen ja supra-ventrikulaarinen takyarytmia Wolff-Parkinson-Whiten oireyhtymän yhteydessä. Paroksysmaalinen eteislepatus/-värinä, kammiovärinä, kun muu lääkitys ei tehoa tai on aiheuttanut haittavaikutuksia, tai kun leikkaus tai katetri-interventiot ovat kontraindisoidut tai eivät ole auttaneet. Cordarone-valmistetta voidaan antaa myös ennen kirurgista toimenpidettä. Cordarone-hoito on aina toteutettava sairaalassa, jossa on riittävät valmiudet EKG-seurantaan.

Käyttörajoitus: Valmistetta saa toimittaa ainoastaan kardiologian, lastenkardiologian, sisätautien tai lastentautien erikoislääkärin tai hänen valvonnassaan sairaalan poliklinikalla tai osastolla toimivan lääkärin määräyksellä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Alkuannos: 200 mg kolmesti päivässä 8–10 päivän ajan.

Ylläpitoannos: Käytetään pienintä tehokkainta annosta, joka on yksilöllisestä vasteesta riippuen 100–400 mg päivässä. Cordarone-valmisteen annosteluväliä voidaan vaihdella (200 mg joka toinen päivä tai 100 mg joka päivä). Terapeuttista ikkunaa on suositeltu (2 päivänä viikossa), se on mahdollinen Cordarone-valmisteen pitkän terapeuttisen vaikutuksen ansiosta. Ylläpitoannos on tarkistettava säännöllisesti etenkin jos se ylittää 200 mg päivässä.

Koska haittavaikutukset (ks. kohta 4.8) ovat yleensä annosriippuvaisia, on käytettävä pienintä tehokasta ylläpitoannosta.

Pediatriset potilaat

Cordarone-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

4.3 Vasta-aiheet

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, jodille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- sinusbradykardia, SA-katkos ja sairas sinus -oireyhtymä, vaikea eteis-kammiojohtumisen häiriö, paitsi tahdistinhoidon yhteydessä
- kilpirauhasen toimintahäiriöt
- yhdistelmähoito lääkkeen kanssa, joka voi aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardian (TdP) (ks. kohta 4.5)
- raskaus paitsi erityistapauksissa (ks. kohta 4.6)
- imetys (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Erityisvaroitukset

Vaikutukset sydämeen (ks. kohta 4.8)

Iäkkäillä potilailla voi ilmetä tavallista vaikea-asteisempaa bradykardiaa.

Cordarone aiheuttaa EKG-muutoksia: QT-ajan pidentymistä (suhteessa pidentyneeseen repolarisaatioon), johon voi liittyä U-aaltoja. Nämä muutokset ovat osoitus Cordarone-valmisteiden farmakologisesta vaikutuksesta eivätkä viittaa toksisuuteen.

Lääkitys on lopetettava, jos potilaalle ilmaantuu toisen tai kolmannen asteen AV-katkos, SA-katkos tai bifaskikulaarinen haarakatkos.

Uusia rytmihäiriöitä ja hoidettujen rytmihäiriöiden pahenemista jopa kuolemaan johtavana on raportoitu. On tärkeää, joskin vaikeaa, erottaa, onko kyse lääkkeen tehottomuudesta vai proarytmisestä vaikutuksesta riippumatta siitä, liittyykö tähän oireeseen sydämen toiminnan heikkenemistä.

Proarytmisiä vaikutuksia on raportoitu amiodaronilla muita rytmihäiriölääkkeitä harvemmin, ja ne ilmenevät yleensä QT-aikaa pidentävien tekijöiden, kuten lääkeyhteisvaikutusten ja/tai elektrolyyttihäiriöiden, yhteydessä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). QT-ajan pidentämistä lukuunottamatta amiodaronin vaikutus kääntyvien kärkien takykardiaan on pieni.

Sydämensiirtoa odottaville potilaille on harkittava vaihtoehdoisen rytmihäiriölääkkeen käyttöä mahdollisimman varhain ennen elimensiirtoa. Retrospektiivisissä tutkimuksissa amiodaronin käyttöön ennen sydämensiirtoa on liittynyt suurentunut riski siirteen varhaiseen toimintahäiriöön (primary graft dysfunction, PGD). Siirteen varhainen toimintahäiriö on sydämensiirtoon liittyvä hengenvaarallinen komplikaatio, joka ilmenee vasemman, oikean tai kummankin kammion toimintahäiriönä ensimmäisten 24 tunnin kuluessa siirtoleikkauksen jälkeen, eikä sille ole tunnustettu toissijaista aiheuttajaa (ks. kohta 4.8). Vaikea-asteinen siirteen varhainen toimintahäiriö saattaa olla korjautumaton.

Vaikea bradykardia ja sydämen johtumishäiriö

Hengenvaarallisia bradykardia- ja johtumishäiriötapauksia on havaittu, kun sofosbuviriä sisältäviä hoitoja käytetään yhdessä amiodaronin kanssa. Bradykardia on yleensä ilmennyt tuntien tai päivien kuluessa, mutta on havaittu tapauksia, joissa oireiden alkamiseen on kulunut pidempi aika, useimmiten enintään kaksi viikkoa HCV-hoidon aloittamisesta.

Amiodaronia saa käyttää sofosbuviri-hoitoa saaville potilaille vain silloin, kun potilaat eivät siedä muita rytmihäiriölääkkeitä tai kun ne ovat vasta-aiheisia.

Jos amiodaronin samanaikaista käyttöä pidetään tarpeellisena, on suositeltavaa, että potilaan sydämen toimintaa seurataan sairaalaosastolla samanaikaisen annon ensimmäisten 48 tunnin ajan. Tämän jälkeen potilaan sykettä seurataan päivittäin joko avohoidossa tai omaseurantana vähintään kahden ensimmäisen hoitoviikon ajan.

Amiodaronin pitkän puoliintumisajan vuoksi edellä kuvattu sydämen toiminnan seuranta on tarpeen myös potilaille, jotka ovat lopettaneet amiodaronihoidon muutaman viimeksi kuluneen kuukauden aikana ja joille on tarkoitus aloittaa sofosbuviriä sisältävä hoito.

Kaikkia potilaita, jotka saavat samanaikaisesti amiodaronia ja sofosbuviiria sisältävää hoitoa, on varoitettava bradykardian ja sydämen johtumishäiriöiden oireista, ja heitä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näitä oireita ilmenee.

Kilpirauhasen liikatoiminta (ks. kohdat 4.4 ”Varotoimet” ja 4.8)

Kilpirauhasen liikatoimintaa voi ilmetä amiodaronihoidon aikana tai jopa kuukausien kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen. Kliinisten, yleensä lievinä ilmenevien merkkien, kuten painonlaskun, rytmihäiriöiden, angina pectoriksen ja kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan, ilmenemisen olisi herätettävä lääkärin huomio. Seerumin TSH-pitoisuuden huomattava pieneneminen tukee diagnoosia. Amiodaronihoito on lopetettava. TSH-tason kliininen normalisoituminen tapahtuu tavallisesti muutaman kuukauden kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen. Joskus voi ilmetä vaikeita, jopa henkeä uhkaavia ja akuuttihoitoa vaativia tyreotoksikoositapauksia. Hoito on yksilöllistä: tyreostaatit (eivät aina tehoa), kortikosteroidit, beetasalpaajat.

Vaikutukset keuhkoihin (ks. kohta 4.8)

Hengenahdistuksen tai kuivan yskän puhkeaminen voi liittyä keuhkotoksisuuteen, kuten interstitiaaliin pneumoniittiin. Laskimonsisäisen amiodaronin on hyvin harvoin ilmoitettu aiheuttaneen interstitiaalipneumoniaa.

Keuhkojen röntgentutkimus on tehtävä potilaille, joilla hengenahdistusta ilmenee rasiituksen yhteydessä, riippumatta siitä, esiintyykö oire yksin vai liittyykö siihen yleistilan huononeminen (väsymys, painonlasku, kuume).

Amiodaronihoitoa on harkittava uudelleen, sillä interstitiaalipneumonia on yleensä korjautuva, jos amiodaronihoito lopetetaan ajoissa (kliiniset merkit häviävät yleensä 3–4 viikossa, radiologisten muutosten ja keuhkojen toiminnan korjaantuminen vie kauemmin, jopa kuukausia).

Kortikosteroidihoidon aloittamista on harkittava.

Hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmennyt vaikeita, joskus kuolemaan johtavia, hengitystiekomplikaatioita (akuutti aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä) yleensä kirurgisen toimenpiteen jälkeen. Tämä voi johtua interaktiosta korkean happipitoisuuden kanssa (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Vaikutukset maksaan (ks. kohta 4.8)

Maksa-arvojen (transaminaasien) tarkkaa seurantaa suositellaan heti hoidon alussa ja säännöllisesti hoidon aikana. Akuutteja maksan toiminnan häiriöitä (kuten vaikeaa hepatosellulaarista vajaatoimintaa tai maksan toiminnan joskus jopa fataalia pettämistä) sekä kroonisia maksan toiminnan häiriöitä saattaa ilmaantua oraalisen ja i.v. annostuksen yhteydessä ja ensimmäisten 24 tunnin kuluessa amiodaronin i.v. annostuksesta. Tästä syystä amiodaroniannosta on pienennettävä tai hoito on lopetettava, jos transaminaasiarvot kohoavat kolminkertaiseksi normaaliarvoihin nähden.

Oraalisen amiodaronihoidon aiheuttaman maksan kroonisen toimintahäiriön kliiniset ja biokemialliset merkit voivat olla minimaalisia (hepatomegalia, transaminaasiarvojen nousu 5-kertaiseksi normaaliarvoihin verrattuna) ja ne yleensä korjautuvat hoidon lopettamisen jälkeen, joskin myös kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.

Vaikutukset hermostoon ja lihaksiin (ks. kohta 4.8)

Amiodaroni voi aiheuttaa perifeeristä sensomotorista neuropatiaa ja/tai myopatiaa. Paraneminen tapahtuu yleensä usean kuukauden kuluttua amiodaronihoidon keskeyttämisestä eikä ole aina täydellinen.

Vaikutukset silmiin (ks. kohta 4.8)

Näön hämärtyminen tai heikkeneminen edellyttää pikaista täydellistä silmätutkimusta, jossa tutkitaan myös silmänpohja. Optikusneuropatian ja/tai -neuriitin ilmeneminen edellyttää amiodaronihoidon keskeyttämistä, sillä tila voi johtaa sokeutumiseen.

Vaikeat rakkulaiset reaktiot (ks. kohta 4.8)

Henkeä uhkaavia tai jopa kuolemaan johtavia ihonalaisia Stevens–Johnsonin syndrooman (SJS) ja toksisen epidermaalisen nekrolyysin (TEN) reaktioita on raportoitu (ks. kohta 4.8). Jos näihin

sairauksiin viittaavia merkkejä tai oireita ilmenee (esim. paheneva ihottuma, johon liittyy rakkuloita tai limakalvovaurioita), amiodaronihoito on keskeytettävä välittömästi.

Varotoimet

Seuranta (ks. kohta ”Erityisvaroitukset” ja 4.8)

Ennen amiodaronihoidon aloittamista suositellaan EKG-tutkimusta ja seerumin kaliumpitoisuuden määrittystä. Hoidon aikana suositellaan transaminaasiarvojen seurantaa (ks. kohta ”Erityisvaroitukset”) ja EKG-tutkimuksia.

Koska amiodaroni voi lisäksi aiheuttaa kilpirauhasen vajaa- tai liikatoimintaa erityisesti potilaille, joilla on ollut kilpirauhashäiriötä, heitä on tarkkailtava kliinisesti sekä biokemiallisin määrytyksin (TSH) ennen amiodaronihoidon aloittamista. Tätä seurantaa on jatkettava hoidon ajan sekä kuukausia hoidon lopettamisen jälkeen. Seerumin TSH-taso on kontrolloitava, jos epäillään kilpirauhasen toiminnan häiriötä.

Erityisesti rytmihäiriölääkkeiden pitkäaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu tapauksia, joissa kammiovärinät ovat lisääntyneet ja/tai sydämen tahdistimen tai sisäisen sydämen rytminsiirtolaiteen kynnysarvo on kohonnut vaikuttaen mahdollisesti laitteiden tehokkuuteen. Siksi suositellaan laitteiden toimintakyvyn toistuvaa tarkastamista ennen amiodaronilääkityksen aloittamista ja amiodaronilääkityksen aikana.

Vaikutukset kilpirauhasen toimintaan (ks. kohta 4.8)

Amiodaroni sisältää jodia ja voi siten vaikuttaa radiojodin kertymiseen. Kilpirauhasen toimintakokeiden (vapaa T_3 , vapaa T_4 , erittäin herkkä TSH) tulokset ovat silti tulkittavissa.

Amiodaroni estää tyroksiinin (T_4) muuttumista trijodityroniiniksi (T_3) perifeerisissä kudoksissa ja voi aiheuttaa yksittäisiä biokemiallisia muutoksia (suurentunut seerumin vapaan T_4 -pitoisuus vapaan T_3 -pitoisuuden pienentyessä tai pysyessä normaalina) kliinisesti eutyreoottisilla potilailla. Näissä tapauksissa amiodaronihoitoa ei ole syytä lopettaa.

Kilpirauhasen vajaatoimintaa on epäiltävä seuraavien kliinisten, yleensä vaikeusasteeltaan lievien, merkkien ilmaantuessa: painonnousu, heikentynyt kylmyyden sietokyky, aktiivisuustason lasku ja voimakas bradykardia. Seerumin TSH-pitoisuuden selvä suureneminen tukee diagnoosia.

Kilpirauhasen toiminta normalisoituu yleensä 1–3 kuukaudessa hoidon päätyttyä. Henkeä uhkaavissa tilanteissa voidaan amiodaronihoitoa jatkaa siten, että hoitoon yhdistetään L-tyroksiini. L-tyroksiinin annos sovitetaan TSH-pitoisuuden mukaan.

Pediatriset potilaat

Amiodaronin turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Lääkkeen käyttöä lapsille ei sen vuoksi suositella.

Anestesia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8)

Anestesiaaläläkärin on tiedettävä potilaan amiodaronilääkityksestä ennen kirurgista toimenpidettä.

Tämä lääke sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasin puutos tai glukoosi-galaktoosi -imeytymishäiriö, ei tulisi käyttää tätä lääkettä.

Potilasta on kehotettava välttämään auringossa oleskelua ja käyttämään auringonsuojatuotteita hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Farmakodynaamiset interaktiot

- Kääntyvien kärkien takykardiaa (*Torsades de Pointes*) aiheuttavat lääkkeet

Yhdistelmähoito lääkkeen kanssa, joka voi aiheuttaa kääntyvien kärkien takykardian (TdP), muodostaa vasta-aiheen Cordarone-valmisteen käytölle (ks. kohta 4.3).

- rytmihäiriölääkkeet kuten ryhmä IA (kinidiini, disopyramidi), prokaiiniamiidi, sotaloli, bepridiili

- muut kuin rytmihäiriölääkkeet (kuten vinkamiini, laskimonsisäinen erytromysiini, parenteraalinen pentamidiini, sisapridi ja tietyt neuroleptit kuten tioridatsiini), koska ne lisäävät mahdollisesti kuolemaan johtavan kääntyvien kärkien takykardian riskiä.
- QT-ajan pidentymistä aiheuttavat lääkkeet

Amiodaronin ja QT-ajan pidentymistä aiheuttavan lääkkeen samanaikaisen annon on perustuttava huolelliseen potilaskohtaiseen mahdollisten riskien ja hyötyjen arviointiin, koska riski kääntyvien kärkien takykardialle voi kasvaa (ks. kohta 4.4), ja potilaan QT-aikaa on seurattava pidentymisen varalta.

Fluorokinoloneja on vältettävä amiodaronia saavilla potilailla.

- Sydämen sykettä hidastavat tai automaatio- tai johtumishäiriöitä aiheuttavat lääkkeet

Yhdistelmähoitoa seuraavilla lääkkeillä ei suositella:

- beetasalpaajat ja sydämen sykettä hidastavat kalsiuminestäjät (verapamiili, diltiatseemi), koska ne voivat häiritä sydämentoimintaa (vaikea bradykardia) ja aiheuttaa johtumishäiriöitä.

- Hypokalemiaa indusoivat lääkkeet

Yhdistelmähoitoa seuraavilla lääkkeillä ei suositella:

- suolentoimintaa edistävät ulostuslääkkeet, koska ne voivat aiheuttaa hypokalemiaa ja siten lisätä kääntyvien kärkien takykardian riskiä. Muuntyyppisiä ulostuslääkkeitä voidaan käyttää.

Varovaisuutta on noudatettava käytettäessä seuraavia lääkkeitä samanaikaisesti Cordarone-valmisteen kanssa:

- diureetit, jotka aiheuttavat hypokalemiaa joko yksinään tai yhdistelmähoidossa
- systeemiset kortikosteroidit (gluko-, mineralo-), tetrakosaktidi
- amfoterisiini B (i.v.).

Hypokalemian syntyminen on ehdottomasti estettävä (tai tarvittaessa korjattava jo syntynyt tila). QT-aikaa on seurattava, ja jos kääntyvien kärkien takykardiaa ilmenee, rytmihäiriölääkkeitä ei saa antaa (kammioahdistus tarvittaessa, laskimonsisäistä magnesiumia voidaan käyttää).

- Yleisanestesia, happihoito (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

Seuraavia mahdollisesti vaikeita komplikaatioita on raportoitu nukutuksen yhteydessä: atropiiniin vastaamaton bradykardia, hypotensio, johtumishäiriöt ja sydämen minuuttitilavuuden pieneneminen. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on ilmennyt vaikeita, jopa kuolemaan johtavia, hengityskomplikaatioita (aikuisen akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä) yleensä heti kirurgisen toimenpiteen jälkeen. Tämä voi johtua interaktiosta korkean happipitoisuuden kanssa.

Cordarone-valmisteen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Amiodaroni ja/tai sen metaboliitti desetyyliamiodaroni estävät CYP1A1-, CYP1A2-, CYP3A4-, CYP2C9-, CYP2D6-entsyymejä ja P-glykoproteiinia ja voivat siten lisätä altistusta niiden substraateille. Amiodaronilla on pitkä puoliintumisaika, jonka vuoksi yhteisvaikutuksia voi ilmetä useita kuukausia amiodaronin käytön lopettamisen jälkeen.

- P-glykoproteiinin substraatit
Amiodaroni on P-glykoproteiinin inhibiittori. Amiodaronin samanaikainen anto P-glykoproteiinin substraattien kanssa lisää odotetusti niille altistumista.
- *Digitalis*: Sydämen automatiahäiriöitä (huomattava bradykardia) ja AV-johtumishäiriöitä (synergistinen vaikutus) voi ilmetä: myös plasman digoksiinipitoisuus voi kohota digoksiinin puhdistuman pienenemisen vuoksi. Potilasta on seurattava EKG-tutkimuksin ja plasman

- digoksiinipitoisuusmäärityksin ja tarkkailtava digitaalisen toksisuudesta viestivien kliinisten merkkien varalta. Digitalisannoksen muuttaminen voi olla välttämätöntä.
- *Dabigatraani*: Amiodaronin ja dabigatranin samanaikaisessa annossa on noudatettava varovaisuutta verenvuotoriskin vuoksi. Dabigatranianannosta voi olla tarpeen muuttaa valmisteyhteenvedon mukaisesti.
 - CYP2C9-substraatit
Amiodaroni suurentaa CYP2C9-substraattien, kuten varfariinin tai fenytoiinin, pitoisuutta estämällä P450 2C9-sytokromia.
 - *Varfariini*: Varfariinin ja amiodaronin yhdistelmä voi voimistaa oraalisen antikoagulantin vaikutusta ja lisätä siten verenvuotoriskiä. Protrombiinipitoisuuksia (INR-arvoa) on seurattava säännöllisemmin ja oraalisen antikoagulantin annosta muutettava sekä amiodaronihoidon aikana että amiodaronihoidon lopettamisen jälkeen.
 - *Fenytoiini*: Fenytoiinin ja amiodaronin yhdistelmä voi johtaa fenytoiinin yliannostukseen ja aiheuttaa neurologisia oireita. Potilasta on seurattava kliinisesti ja fenytoiiniannosta pienennettävä heti yliannostuksen merkkien ilmaantuessa. Plasman fenytoiinipitoisuus on määritettävä.
 - CYP2D6-substraatit
 - *Flekainidi*: Amiodaroni suurentaa plasman flekainidipitoisuutta estämällä sytokromi CYP2D6-entsyymiä. Siksi flekainidin annosta pitää muuttaa.
 - Sytokromi P450 3A4:n substraatit
 - Kun tällaisia lääkkeitä annetaan samanaikaisesti amiodaronin kanssa, joka on CYP3A4:n inhibiittori, se saattaa johtaa näiden lääkkeiden pitoisuuksien kohoamiseen plasmassa ja mahdollisen toksisuuden lisääntymiseen:
 - *Siklosporiini*: yhdistäminen amiodaronihoitoon voi suurentaa plasman siklosporiinipitoisuutta. Annostusta on muutettava.
 - *Fentanyl*: yhdistäminen amiodaronihoitoon voi voimistaa fentanylin farmakologisia vaikutuksia ja siten lisätä sen toksisuutta.
 - *Statiinit*: Lihastoksisuuden (esim. rhabdomyolyyisin) riski kasvaa annettaessa amiodaronia samanaikaisesti CYP3A4:n kautta metaboloituvien statiinien, kuten simvastatiinin, atorvastatiinin ja lovastatiinin, kanssa. Suositellaan, että samanaikaisesti amiodaronin kanssa ei käytettäisi sellaista statiinia, joka metaboloituu CYP3A4:n kautta.
 - *Muut CYP3A4:n kautta metaboloituvat lääkkeet*: lidokaiini, takrolimuusi, sildenafili, midatsolaami, triatsolaami, dihydroergotamiini, ergotamiini, kolkisiini.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutus Cordarone-valmisteeseen

CYP3A4:n ja CYP2C8:n inhibiittorit voivat estää amiodaronin metaboliaa ja lisätä altistusta amiodaronille. CYP3A4:n inhibiittoreita ovat mm. HIV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri, indinaviiri, nelfinaviiri ja sakinaviiri), makrolidit (esim. klaritromysiini, telitromysiini ja erytromysiini) ja sienilääkkeet (esim. ketokonatsoli ja itrakonatsoli). CYP2C8:n inhibiittoreita ovat mm. gemfibrotsiili ja trimetopriimi.

Amiodaronihoidon aikana suositellaan välttämään CYP3A4-inhibiittoreita (esim. greippimehua ja edellä lueteltuja lääkevalmisteita).

Muut yhteisvaikutukset Cordarone-valmisteen kanssa (ks. kohta 4.4)

Amiodaronin samanaikainen antaminen sofosbuviriä sisältävän hoidon kanssa saattaa aiheuttaa vakavan oireisen bradykardian.

Jos yhdistelmähoito on välttämätön, suositellaan sydämen toiminnan seurantaa (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Amiodaroni on lääkeaine, joka farmakologisen vaikutuksen takia on häirinnyt ja jonka voi perustellusti otaksua häiritsevän ihmisen reproduktiota. Sikiö voi vaarantua ilman suoranaisia epämuodostumia, mm. kasvun hidastumista on havaittu rotilla ja joillakin hiirillä. Koska amiodaroni vaikuttaa sikiön kilpirauhaseen, sen käyttö raskauden aikana on vasta-aiheista, paitsi poikkeustilanteissa, kun hyöty äidille on suurempi kuin riski sikiölle.

Imetys

Amiodaroni erittyy rintamaitoon siinä määrin, että se voi terapeuttisinakin annoksina vaikuttaa imetettävään lapseen. Tämän vuoksi Cordarone on vasta-aiheista imettäville äideille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Amiodaronin turvallisuustietojen mukaan ei ole osoitettu, että amiodaroni vaikuttaisi haitallisesti ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset on luokiteltu elinryhmittäin esiintymistiheyden perusteella käyttäen seuraavaa asteikkoa:

Hyvin yleinen:	$\geq 1/10$
Yleinen:	$\geq 1/100, < 1/10$
Melko harvinainen:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Harvinainen:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Hyvin harvinainen:	$< 1/10\ 000$
Tuntematon:	koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin.

Veri ja imukudos:

- Hyvin harvinainen: hemolyytinen anemia, aplastinen anemia, trombosytopenia.
- Tuntematon: neutropenia, agranulosytoosi.

Sydän:

- Yleinen: bradykardia, yleensä keskivaikea ja annosriippuvainen.
- Melko harvinainen: rytmihäiriön ilmaantuminen tai paheneminen, joka voi joskus johtaa sydänpysähdykseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5), johtumishäiriöt (SA-katkos, vaihtelevan asteinen AV-katkos) (ks. kohta 4.4).
- Hyvin harvinainen: huomattava bradykardia tai sinuspysähdys potilailla, joilla on sinussolmukkeen toimintahäiriö, ja/tai iäkkäillä potilailla.
- Tuntematon: kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Umpieritys (ks. kohta 4.4):

- Yleinen: kilpirauhasen vajaatoiminta, kilpirauhasen liikatoiminta, jopa kuolemaan johtava.
- Hyvin harvinaiset: antidiureettisen hormonin epätarkoituksenmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH).

Silmät:

- Hyvin yleinen: sarveiskalvon mikrokertymät yleensä pupillin alla olevalla alueella. Niihin voi liittyä värikehä kirkkaassa valossa tai näön hämärtymistä. Sarveiskalvon mikrokertymät koostuvat monimutkaisista rasvakertymistä ja häviävät hoidon lopettamisen jälkeen.
- Hyvin harvinainen: optikusneuropatia/neuriitti, joka voi edetä sokeutumiseen (ks. kohta 4.4).

Ruoansulatuselimistö:

- Hyvin yleinen: benignejä ruoansulatuskanavan vaivoja (pahoinvointia, oksentelua, makuaistin muutoksia) ilmenee yleensä annoksen kyllästysvaiheessa ja ne häviävät annosta pienennettäessä.
- Yleinen: ummetus
- Melko harvinainen: suun kuivuminen
- Tuntematon: haimatulehdus (akuutti).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

- Tuntematon: granulooma, esim. luuydingranulooma.

Maksaja sappi (ks. kohta 4.4):

- Hyvin yleinen: yksittäinen seerumin transaminaasiarvojen nousu, joka on yleensä kohtalainen (1,5–3-kertainen normaaliarvoihin nähden) ja joka ilmenee hoidon alkuvaiheessa. Se voi normalisoitua annosta pienentämällä tai jopa itsestään.
- Yleinen: akuutit maksahäiriöt, joihin liittyvät korkeat seerumin transaminaasiarvot ja/tai keltaisuus, mukaan lukien maksan vajaatoiminta, joskus jopa fataalina.
- Hyvin harvinainen: krooninen maksasairaus (pseudoalkoholihepatiitti, kirroosi), joskus fataalina.

Immuunijärjestelmä:

- Tuntematon: angioneuroottinen edeema (Quincken edeema), anafylaktinen reaktio, anafylaktinen sokki.

Tutkimukset:

- Hyvin harvinainen: veren kreatiniinipitoisuuden suureneminen.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

- Tuntematon: vähentynyt ruokahalu.

Hermosto:

- Yleinen: ekstrapyramidaalinen vapina, painajaisunet, unihäiriöt.
- Melko harvinainen: perifeerinen sensomotorinen neuropatia ja/tai myopatia, korjaantuu yleensä kun hoito lopetetaan (ks. kohta 4.4).
- Hyvin harvinainen: serebellaarinen ataksia, benigni intrakraniaalinen hypertensio (pseudotumor cerebri), päänsärky.
- Tuntematon: parkinsonismi, parosmia.

Psyykkiset häiriöt:

- Tuntematon: delirium (mukaan lukien sekavuus), hallusinaatiot.

Sukupuolielimet ja rinnat:

- Hyvin harvinainen: epididymiitti, impotenssi.
- Tuntematon: libidon heikkeneminen.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

- Yleinen: keuhkotoksisuus (alveolaari/interstitiaalipneumoniitti tai fibroosi, pleuriitti, obliteroiva bronkiitti -organisoituva pneumonia (BOOP), joskus kuolemaan johtava (ks. kohta 4.4).
- Hyvin harvinainen: bronkospasmi potilailla, joilla on vaikea hengitysvajaus ja erityisesti astmaatikoilla, akuutti aikuisen hengitysvaikeusoireyhtymä, joskus kuolemaan johtava, yleensä välittömästi kirurgisen toimenpiteen jälkeen (tämä voi johtua suuren happipitoisuuden aiheuttamasta yhteisvaikutuksesta) (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).
- Tuntematon: keuhkoverenvuoto.

Iho ja ihonalainen kudokset:

- Hyvin yleinen: valoherkkyys (ks. kohta 4.4).
- Yleinen: ekseema, ihon harmahtava tai sinertävä pigmentoituminen suurilla vuorokausiannoksilla

käyttäen annettavan pitkäaikaishoidon aikana. Tällaiset pigmentaatiot häviävät hitaasti hoidon päätyttyä.

- Hyvin harvinainen: eryteema sädehoidon aikana, ihottumat, yleensä ei-spesifisiä, eksfoliatiivinen dermatiitti, alopesia.
- Tuntematon: urtikaria, vaikeat ihoreaktiot, kuten toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), Stevens–Johnsonin oireyhtymä (SJS), rakkulainen ihottuma ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS).

Luusto, lihakset ja sidekudos:

- Tuntematon: lupus-tyyppinen oireyhtymä.

Verisuonisto:

- Hyvin harvinainen: vaskuliitti.

Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot:

- Tuntematon: siirteen varhainen toimintahäiriö sydämensiirron jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Saatavilla oleva tieto amiodaronin akuutista yliannostuksesta on vähäistä. Muutamia tapauksia sinusbradykardiaa, sydänkatkosta, ventrikulaarista takykardiaa, kääntyvien kärkien takykardiaa, verenkierron häiriöitä ja maksavaurioita on raportoitu. Amiodaronin farmakokinetikasta johtuen potilaan tilaa, etenkin sydämen toimintaa, on seurattava riittävän pitkään. Yliannostusta hoidetaan oireiden mukaan. Amiodaroni sen paremmin kuin sen metaboliititkaan eivät dialysoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rytmihäiriölääkkeet, ryhmä III, ATC-koodi: C01BD01

Antiarytmiset ominaisuudet:

- pidentää sydänlihaskudoksen aktiopotentiaalin kolmatta vaihetta, mikä vähentää lähinnä kaliumvirtausta (luokka III Vaughan-Williamsin luokituksen mukaan). Aktiopotentiaalin pidentyminen ei liity sydämen syketiheyteen.
- heikentää sinusautomatiaa, mikä aiheuttaa atropiiniin reagoimatonta bradykardiaa
- salpaa alfa- ja beeta-adrenergisia reseptoreita ei-kompetitiivisesti
- hidastaa sinus-eteis-, eteis- ja solmukejohtumista, joka on selvintä nopeassa sydämenrytmissä ei muuta intraventrikulaarista johtumisnopeutta
- pidentää refraktaariaikaa ja hidastaa sydänlihaksen ärtyvyyttä eteisissä, solmukkeissa ja kammioissa
- pidentää refraktaariaikaa ylimääräisissä AV-johtoradoissa, mikä hidastaa johtumisnopeutta.

Anti-iskeemiset ominaisuudet:

- vähentää perifeeristä vastusta kohtalaisesti ja harventaa sykettä, mikä vähentää hapentarvetta
- salpaa alfa- ja beeta-adrenergisia reseptoreita ei-kompetitiivisesti
- laajentaa sepelvaltimoita suoraan.

Muuta:

- ei omaa merkitsevää negatiivista inotrooppista vaikutusta ja minuuttitilavuus pysyy muuttumattomana.

Pediatriset potilaat

Pediatrisia kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty. Julkaistuissa tutkimuksissa amiodaronin turvallisuutta on arvioitu 1 118 pediatrisella potilaalla, joilla oli erilaisia rytmihäiriöitä. Seuraavia annoksia käytettiin pediatrisissa kliinisissä tutkimuksissa.

Suun kautta annosteltuna

- Kyllästysannos: 10–20 mg/kg/vrk 7–10 vuorokauden ajan (tai 500 mg/m²/vrk, ilmaistuna neliometriä kohti)
- Ylläpitoannos: pienintä tehokkainta annosta on käytettävä; yksilöllisen vasteen mukaan, annos voi vaihdella 5–10 mg/kg/vrk (tai 250 mg/m²/vrk, ilmaistuna neliometriä kohti).

Laskimoon annosteltuna

- Kyllästysannos: 5 mg/kg annosteltuna 20 minuutin–2 tunnin aikana
- Ylläpitoannos: 10–15 mg/kg/vrk annosteltuna muutaman tunnin–usean päivän ajan.

Annostelu suun kautta voidaan aloittaa tarvittaessa samanaikaisesti tavanomaisella kyllästysannoksella.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Amiodaroni imeytyy elimistöön hitaasti ja sen kudoshakuisuus on suuri, etenkin rasvakudoksen suhteen. Oraalinen biologinen hyötyosuus on 30–80 % (keskiarvo noin 50 %). Kerta-annostelussa enimmäispitoisuus plasmassa saavutetaan 3–7 tunnin kuluttua.

Farmakokineetiikan vuoksi on käytettävä kyllästysannoksia, jotta riittävä kudospitoisuus saavutettaisiin nopeasti terapeutin vaikutuksen aikaansaamiseksi. Terapeuttinen vaikutus saavutetaan yleensä viikon kuluttua (muutaman päivän jälkeen tai viimeistään kahden viikon kuluttua) kyllästysannoksesta riippuen. Amiodaronin annoksen ja plasman vakaan tilan pitoisuuden välillä on yhteys, kun taas plasman amiodaronipitoisuus ja vaikutus eivät korreloi keskenään selvästi.

Jakautuminen

Valmisteen sitoutumisaste proteiineihin on korkea (noin 96 %), ja sen näennäinen jakautumistilavuus on erittäin suuri. Pitoisuuden steady-state -taso plasmassa saavutetaan aikaisintaan kuukauden kuluttua.

Biotransformaatio

Amiodaroni metaboloituu runsaasti maksan CYP3A4:n ja CYP2C8:n välityksellä, vähäisemmässä määrin CYP1A2:n, CYP2C19:n ja CYP2D6:n välityksellä ja eliminoituu sappiteitse. Amiodaroni ja sen metaboliitti desetyyliamiodaroni estävät maksan CYP2D6-, CYP2C9- ja CYP3A4-entsyymejä.

Eliminaatio

Amiodaroni metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n ja CYP2C8:n välityksellä.

Amiodaroni ja sen metaboliitti desetyyliamiodaroni ovat *in vitro* -olosuhteissa osoittautuneet potentiaalisiksi CYP1A1-, CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, CYP3A4-, CYP2A6-, CYP2B6- ja CYP2C8-estäjiksi. Amiodaroni ja desetyyliamiodaroni estävät mahdollisesti myös eräitä kuljettajia, kuten P-glykoproteiinia ja orgaanisten kationien kuljettajia (OCT2). Eräissä tutkimuksissa osoitettiin kreatiniinipitoisuuden 1,1 %:n nousu (kreatiniini on OCT2:n substraatti). Amiodaronin yhteisvaikutukset CYP3A4:n, CYP2C9:n, CYP2D6:n ja P-glykoproteiinin kanssa on kuvattu *in vivo*

-tutkimustiedoissa.

Amiodaronia erittyy muuttumattomana virtsaan vähäisessä määrin. Päämetaboliitti on desetyyliamiodaroni, jonka tasot plasmassa ovat pitkäaikaishoidossa yhtä korkeat kuin lähtöaineenkin. Tämän aktiivisen metaboliitin farmakologista vaikutusta ei ole täysin selvitetty. Sekä amiodaroni että desetyyliamiodaroni ovat olleet vielä mitattavissa ainakin kolmen kuukauden kuluttua oraalisen pitkäaikaishoidon päättymisestä.

Jodi vapautuu molekyylistä osittain ja erittyy virtsaan jodipitoisina yhdisteinä:

6 mg 24 tunnissa, kun vuorokausiannos on 200 mg amiodaronia. Jäljelle jäävä molekyyliosaa, joka siis sisältää jodia eniten, eliminoituu ulosteeseen maksan kautta.

Eliminaatio jatkuu hoidon lopettamisen jälkeen useita kuukausia. On otettava huomioon, että valmisteen jälkivaikutus voi kestää 10 päivästä yhteen kuukauteen hoidon päättymisen jälkeenkin.

Eliminaatio on vaihtelevaa ja hidasta, ja eliminaation puoliintumisajaksi on raportoitu 20–100 päivää pitkäaikaishoidon jälkeen.

Munuaisten vajaatoiminta

Plasman amiodaronipitoisuus ei suurene munuaisten vajaatoiminnassa, joten sitä sairastaville voidaan käyttää normaaliannoksia.

Maksan vajaatoiminta

Valmisteen farmakokinetiikkaa maksan vajaatoiminnassa ei ole selvitetty.

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla amiodaronin ja desetyyliamiodaronin puoliintumisaika pitenee ja amiodaronin jakautumistilavuus kasvaa.

Pediatriset potilaat

Pediatrisia kontrolloituja tutkimuksia ei ole tehty. Vähäisissä julkaistuissa tiedoissa pediatriisiin potilaisiin liittyen ei havaittu eroja aikuisiin verrattuna.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rotilla tehdyssä kaksivuotisessa karsinogeenisuustutkimuksessa amiodaroni lisäsi kilpirauhasen follikulaarisia kasvaimia (adenoomia ja/tai karsinoomia) molemmilla sukupuolilla kliinisesti merkitsevillä altistustasoilla. Mutageenisuuslöydökset olivat negatiivisia, joten kasvainten syntymekanismiin oletetaan olevan todennäköisemmin epigeeninen kuin genotoksinen. Hiirillä ei todettu karsinoomia, mutta havaittiin annosriippuvaista kilpirauhasen follikulaarista liikakasvua. Nämä vaikutukset rottien ja hiirien kilpirauhasiin johtuivat todennäköisesti amiodaronin vaikutuksesta kilpirauhasen hormonien synteesiin ja/tai vapautumiseen. Näiden löydösten merkitys ihmiselle on vähäinen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Laktoosimonohydraatti
maissitärkkelys
povidoni
vedetön kolloidinen piidioksidi
magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

PVC/alumiini -lämpipainopakkaus, jossa on 30 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkujä 1
02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

100 mg: 10522
200 mg: 9368

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

100 mg:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.9.1991
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.5.2006

200 mg:
Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19.11.1986
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.5.2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.6.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cordarone® 100 mg tabletter

Cordarone® 200 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller:

100 mg: Amiodaronhydroklorid 100 mg

200 mg: Amiodaronhydroklorid 200 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tablett.

100 mg: Runda, bikonvexa, vita till gulvita tabletter med skåra, märkta med aktionspotentialsymbol och siffran 100, Ø 8,00 mm.

200 mg: Runda, bikonvexa, vita till gulvita tabletter med skåra, märkta med aktionspotentialsymbol och siffran 200, Ø 10,50 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Alla former av symtomgivande takyarytmier, såsom ventrikulär och supraventrikulär takyarytmi i samband med Wolff-Parkinson-White syndromet. Paroxysmalt förmaksfladder/flimmer, kammarflimmer, när annan läkemedelsbehandling varit utan effekt eller orsakat biverkningar eller när kirurgiska ingrepp eller kateterinterventioner är kontraindicerade eller varit ineffektiva. Cordarone kan även ges preoperativt före ett kirurgiskt ingrepp. Behandlingen med Cordarone ska alltid genomföras på sjukhus, där det finns tillräckliga resurser för EKG-övervakning.

Behandlingskontroll: Läkemedlet får endast administreras på ordination av en specialistläkare i kardiologi, barnkardiologi, internmedicin eller pediatrik eller en läkare som arbetar på sjukhuspolikliniken eller -avdelningen under övervakning av en sådan specialistläkare.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering:

Initialdos: 200 mg 3 gånger dagligen under 8–10 dagar.

Underhållsdos: Minsta effektiva dos, som beroende på individuellt svar är 100–400 mg dagligen, ska användas. Dosintervallet av Cordarone kan varieras (200 mg varannan dag eller 100 mg varje dag).

Det terapeutiska fönstret (2 dagar i veckan) rekommenderas på grund av den långvariga terapeutiska effekten av Cordarone. Underhållsdosen ska kontrolleras regelbundet, i synnerhet om den överstiger 200 mg dagligen.

Då biverkningarna (se avsnitt 4.8) ofta är dosberoende, ska minsta effektiva dos användas.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Cordarone för barn har inte fastställts.

Utifrån tillgängliga data som beskrivs i avsnitt 5.1 och 5.2 kan inga dosrekommendationer ges.

4.3 Kontraindikationer

- överkänslighet mot den aktiva substansen, jod eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- sinusbradykardi, SA-block och sjuka sinus-syndromet, svår atrioventrikulär retledningsstörning, förutom i samband med pacemakerbehandling.
- rubbad sköldkörtelfunktion
- kombinationsbehandling med ett läkemedel som kan inducera torsades de pointes (TdP) (se avsnitt 4.5)
- graviditet, förutom i särskilda fall (se avsnitt 4.6).
- amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Varningar

Kardiella (se avsnitt 4.8)

Bradykardi som är svårare än vanligt kan förekomma hos äldre patienter.

Cordarone orsakar EKG-förändringar: QT-förlängning (i relation till förlängd repolarisering) med eventuell utveckling av U-vågor. Dessa förändringar är inte tecken på toxicitet, utan tyder på den farmakologiska effekten av Cordarone.

Behandlingen ska avslutas vid debut av andra eller tredje gradens AV-block, SA-block eller bifascikulärt block.

Uppkomst av nya eller förvärrande av behandlade arytmier, ibland fatale, har rapporterats. Det är viktigt, men svårt, att skilja om det är fråga om bristande eller proarytmisk effekt av läkemedlet, oberoende av om symtomet är förknippat med en försämring av hjärtfunktionen. Proarytmiska effekter har rapporterats mer sällan med amiodaron än med andra antiarytmika och då vanligen i samband med QT-förlängande faktorer såsom läkemedelsinteraktioner och/eller elektrolyttrubbningar (se avsnitt 4.5 och 4.8). Bortsett från förlängning av QT-intervallet har amiodaron liten effekt på torsades de pointes.

För patienter som väntar på hjärttransplantation ska man överväga att använda ett annat antiarytmiskt läkemedel så tidigt som möjligt före transplantationen. I retrospektiva studier har användning av amiodaron före hjärttransplantation förknippats med en ökad risk för primär grafdysfunktion (primary graft dysfunction, PGD). Primär grafdysfunktion är en livshotande komplikation av hjärttransplantation. Komplikationen förekommer som vänsterkammar-, högerkammar- eller biventrikulär dysfunktion inom de första 24 timmarna efter transplantationen, och det finns ingen identifierbar sekundär orsak till komplikationen (se avsnitt 4.8). Svår primär grafdysfunktion kan vara irreversibel.

Allvarlig bradykardi och hjärtblock

Livshotande fall av bradykardi och hjärtblock har setts vid användning av regimer som innehåller sofosbuvir i kombination med amiodaron. Bradykardi har i allmänhet inträffat inom några timmar till några dagar men fall har också observerats efter längre tid, oftast upp till två veckor efter påbörjad HCV-behandling.

Amiodaron får därför bara ges till patienter som får behandling som innehåller sofosbuvir när andra alternativa antiarytmibehandlingar inte tolereras eller är kontraindicerade.

Om samtidig användning av amiodaron anses nödvändig rekommenderas en hjärtövervakning av patienten på sjukhus under de första 48 timmarna av samtidig administrering. Därefter ska övervakningen av hjärtfrekvensen ske dagligen på en öppenvårdsmottagning eller av patienterna själva, åtminstone under de första två veckorna av behandlingen.

Till följd av den långa halveringstiden för amiodaron ska hjärtövervakning enligt ovanstående beskrivning även ske för patienter som avbrutit sin behandling med amiodaron under de senaste månaderna och som ska påbörja behandling med sofosbuvir.

Alla patienter som samtidigt använder amiodaron med regimer som innehåller sofosbuvir ska varnas för symtomen på bradykardi och hjärtblock och ska uppmanas att genast uppsöka läkare om de får sådana symtom.

Hypertyreoidism (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet och 4.8)

Hypertyreoidism kan förekomma under behandlingen med amiodaron eller upp till flera månader efter utsättande av behandlingen. Läkaren bör vara uppmärksam på kliniska symtom (vanligtvis lindriga) såsom viktminskning, arytmier, angina pectoris och hjärtsvikt. Diagnosen stöds av en tydlig minskning av TSH i serum. Amiodaron ska då utsättas. En klinisk återhämtning av TSH sker vanligen inom några månader efter att behandlingen upphört. Svåra fall av tyreotoxikos kan vara livshotande och kräva akutbehandling. Behandlingen är individuell: antityreoida läkemedel (inte alltid effektiva), kortikosteroider, betablockerare.

Pulmonella (se avsnitt 4.8)

Uppkomst av dyspné eller torrhosta kan vara relaterad till lungtoxicitet såsom interstitiell pneumonit. Intravenöst amiodaron har mycket sällan rapporterats orsaka interstitiell pneumonit. Lungröntgen ska utföras på patienter som får dyspné (vid ansträngning) oavsett om det sker isolerat eller i samband med försämring av allmäntillståndet (trötthet, viktminskning, feber). Amiodaronbehandlingen ska utvärderas eftersom interstitiell pneumonit i allmänhet är reversibel vid tidigt utsättande av amiodaron (kliniska kännetecken brukar vanligen försvinna inom 3 till 4 veckor, följt av en långsammare röntgenologisk förbättring och lungfunktionsförbättring inom flera månader). Kortikosteroidbehandling ska övervägas.

I mycket sällsynta fall har svåra respiratoriska komplikationer, ibland fatala, uppkommit efter ett kirurgiskt ingrepp (akut andningssviktsyndrom hos vuxen/ARDS). En möjlig förklaring är interaktion med en hög syrekonzentration (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Hepatisk (se avsnitt 4.8)

Noggrann kontroll av leverfunktionen (transaminaser) rekommenderas så snart behandling med amiodaron startar samt regelbundet under behandlingen. Akut leverpåverkan (inklusive svår hepatocellulär insufficiens eller leversvikt, ibland fatal) och kroniska leveråkommor kan förekomma efter administrering av peroralt och i.v. amiodaron och inom de första 24 timmarna efter administrering av i.v. amiodaron. Amiodarondosen ska därför reduceras eller behandlingen avslutas, om transaminaserna överstiger tre gånger det normala värdet.

Kliniska symtom och biologiska tecken på kroniska leveråkommor efter administrering av peroralt amiodaron kan vara mindre påtagliga (leverförstoring, transaminasökning upp till 5 gånger det normala värdet) och återgår vanligen till det normala efter att behandlingen avslutats, men fall med dödlig utgång har dock rapporterats.

Neurologiska (se avsnitt 4.8)

Amiodaron kan inducera perifer sensomotorisk neuropati och/eller myopati. Återhämtning sker vanligtvis inom flera månader efter utsättande av amiodaron, men kan ibland vara ofullständig.

Ögon (se avsnitt 4.8)

Om synen blir suddig eller försämras ska oftalmologisk undersökning inkluderande funduskopi utföras snarast. Uppkomst av optikusneuropati och/eller optikusneurit kräver utsättande av amiodaron eftersom tillståndet kan leda till blindhet.

Allvarliga bullösa reaktioner (se avsnitt 4.8)

Livshotande eller t.o.m. dödliga hudreaktioner, såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Om symtom eller tecken på dessa sjukdomar uppstår (t.ex. progressiva hudutslag ofta med blåsor eller slemhinneskador) ska behandlingen med amiodaron omedelbart avbrytas.

Varningar och försiktighet

Övervakning (se avsnitt Varningar samt avsnitt 4.8)

Före behandlingsstart med amiodaron ska EKG tas och kalium i serum mätas. Kontroll av transaminaser (se avsnitt "Varningar") och EKG rekommenderas under behandlingen. Eftersom amiodaron kan inducera hypothyreoidism eller hypertyreoidism, speciellt hos patienter med

tyreoideastörningar i anamnesen, rekommenderas dessutom klinisk och biologisk (TSH) kontroll innan behandling med amiodaron påbörjas. Denna kontroll ska utföras under behandlingen och under flera månader efter att behandlingen avslutats. Kontroll av TSH i serum ska ske när sköldkörteldysfunktion misstänks.

Fall av ökade kammarflimmer oh/eller förhöjda elektriska tröskelvärden för defibrillering och/eller pacing har rapporterats, särskilt vid långvarig användning av antiarytmika. Effektiviteten hos inplanterbara defibrillatorer och/eller pacemakers kan därför påverkas. Upprepad kontroll av defibrillatorn/pacemakern rekommenderas därför före och under behandling med amiodaron.

Tyreoideaavvikelser (se avsnitt 4.8)

Amiodaron innehåller jod och kan därför påverka upptaget av radioaktiv jod. Tyreoideafunktionstester (fritt T₃, fritt T₄, mycket känslig TSH) förblir dock tolkbara.

Amiodaron hämmar perifer omvandling av tyroxin (T₄) till trijodtyroxin (T₃) och kan orsaka isolerade biokemiska förändringar (ökning av fritt T₄ i serum, normalt eller något minskat fritt T₃) hos kliniskt eutyreoidea patienter. I sådana fall finns det ingen anledning att avsluta behandlingen.

Hypotyroidism ska misstänkas om följande kliniska symtom (vanligtvis lindriga) uppträder: viktökning, köldintolerans, nedsatt aktivitetsnivå och uttalad bradykardi. Diagnosen stöds av en tydlig ökning av TSH i serum. Eutyroidism uppnås vanligen inom 1–3 månader efter att behandlingen upphört. I livshotande situationer kan amiodaronbehandlingen fortsätta i kombination med L-tyroxin. Dosen av L-tyroxin justeras utifrån TSH-nivån.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av amiodaron för barn har inte fastställts. Därför rekommenderas användning av läkemedlet inte för barn.

Anestesi (se avsnitt 4.5 och 4.8)

Före operation ska narkosläkaren informeras om att patienten tar amiodaron.

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Patienter ska instrueras att undvika solexponering och använda solskyddsmedel under behandlingen (se avsnitt 4.8).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Farmakodynamiska interaktioner

- Läkemedel som inducerar torsades de pointes

Kombinationsbehandling med läkemedel som kan inducera torsades de pointes utgör en kontraindikation för användning av Cordarone (se avsnitt 4.3)

- antiarytmika t.ex. klass 1A (kinidin, disopyramid), prokainamid, sotalol, bepridil
- icke-antiarytmika (t.ex. vinkamin, erytromycin i.v., pentamidin vid parenteral administrering, cisaprid, vissa neuroleptika, såsom tioridazin), eftersom dessa kan leda till ökad risk för dödlig torsades de pointes.

- Läkemedel som förlänger QT-intervallet

Samtidig administrering av amiodaron och läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervallet ska baseras på en noggrann utvärdering av potentiell risk och nytta för varje patient eftersom risken för torsades de pointes kan öka (se avsnitt 4.4) och patienterna ska monitoreras för QT-förlängning.

Fluorokinoloner ska undvikas hos patienter som får amiodaron.

- Läkemedel som sänker hjärtfrekvensen eller orsakar automaticitets- eller retledningsstörningar.

Kombinationsbehandling med dessa läkemedel rekommenderas inte:

- betablockerare och kalciumhämmare som sänker hjärtfrekvensen (verapamil, diltiazem) eftersom de kan orsaka hjärtfunktionsstörningar (svår bradykardi) och retledningsstörningar.

- Medel som kan inducera hypokalemi

Kombinationsbehandling med dessa läkemedel rekommenderas inte:

- motilitetsstimulerande laxativ, då de kan orsaka hypokalemi och därför öka risken för torsades de pointes. Annan typ av laxativ kan användas.

Försiktighet ska iaktas vid samtidig användning av följande läkemedel med Cordarone:

- diuretika som inducerar hypokalemi, antingen ensamma eller i kombination.
- systemiska kortikosteroider (gluko-, mineral-), tetrakosaktid.
- amfotericin B (i.v.).

Det är nödvändigt att förhindra uppkomst av hypokalemi (eller att korrigera hypokalemi vid behov). QT-intervallet ska uppföljas, och om torsades de pointes uppstår, får antiarytmika inte ges (kammarpacing vid behov, intravenöst magnesium kan användas).

- Generell anestesi, syrebehandling (se avsnitt 4.4 och 4.8)

Följande potentiellt svåra komplikationer har rapporterats hos patienter i samband med narkos: bradykardi som inte svarar på atropin, hypotension, retledningsstörningar, minskad hjärtminutvolym. Några få fall av svåra respiratoriska komplikationer (akut andningssviktsyndrom hos vuxen/ARDS), ibland fatala, har observerats oftast omedelbart efter kirurgiska ingrepp. Detta kan bero på en interaktion med höga syrekoncentrationer.

Cordarones effekt på andra läkemedel

Amiodaron och/eller dess metabolit, desetylamiodaron, hämmar CYP1A1-, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 och P-glykoprotein och kan därför öka exponeringen för dess substrat. På grund av amiodarons långa halveringstid, kan interaktioner observeras i flera månader efter utsättande av amiodaron.

- P-glykoprotein-substrat

Amiodaron är en P-glykoproteinhämmare. När amiodaron administreras samtidigt med P-glykoprotein-substrat kan det förväntat öka exponeringen för dessa.

- *Digitalis*: Automaticitetsstörningar (uttalad bradykardi) och atrioventrikulära retledningsstörningar (synergistisk verkan) kan inträffa: även plasmakoncentrationen av digoxin kan öka på grund av minskad clearance av digoxin. Patienterna ska övervakas genom EKG-undersökningar och bestämningar av digoxinplasmanivåer och observeras för kliniska tecken på digitalistoxicitet. Dosjustering av digoxin kan bli nödvändig.
- *Dabigatran*: Försiktighet ska iaktas när amiodaron administreras samtidigt med dabigatran på grund av blödningsrisken. Det kan bli nödvändigt att justera dabigatrandosen enligt dess produktresumé.

- CYP2C9-substrat

Amiodaron ökar koncentrationen av CYP2C9-substrat, såsom warfarin eller fenytoin, genom att hämma cytokrom P450 2C9.

- *Warfarin*: Kombinationen av warfarin och amiodaron kan potentiella effekten av den orala antikoagulanten och på så sätt öka blödningsrisken. Det är nödvändigt att mer frekvent följa protombinnivån (INR-värdet) och justera den orala dosen av antikoagulantia under amidronbehandling och efter avslutad behandling med amiodaron.

- *Fenytoin*: Kombinationen av fenytoin med amiodaron kan därför leda till överdosering av fenytoin och resultera i neurologiska symtom. Klinisk uppföljning av patienten ska utföras och fenytoindosen reduceras om tecken på överdosering uppträder. Plasmanivåerna för fenytoin ska bestämmas.
- CYP2D6-substrat
- *Flekainid*: Amiodaron kan öka plasmakoncentrationen av flekainid genom att hämma enzymet CYP2D6. Flekainiddosen ska därför justeras.
- Cytokrom P450 3A4-substrat
- Samtidig användning av dessa läkemedel med amiodaron, som är CYP3A4-hämmare, kan leda till en ökning av plasmakoncentrationen av dessa läkemedel och en möjlig ökning av toxicitet:
 - *Ciklosporin*: kombination med amiodaron kan öka plasmakoncentrationen av ciklosporin. Doseringen ska justeras.
 - *Fentanyl*: kombination med amiodaron kan öka den farmakologiska effekten av fentanyl och öka risken för dess toxicitet.
 - *Statiner*: Risken för muskulär toxicitet (t.ex. rabdomyolys) är ökad vid samtidig administrering av amiodaron och statiner som metaboliseras via CYP3A4, som simvastatin, atorvastatin och lovastatin. Det rekommenderas att statiner som metaboliseras via CYP3A4 inte används samtidigt med amiodaron.
 - *Andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4*: lidokain, takrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin, kolkicin.

Andra läkemedels effekt på Cordarone

CYP3A4- och CYP2C8-hämmare kan hämma amiodarons metabolism och öka exponeringen för amiodaron. CYP3A4-hämmare är bl.a. HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir, indinavir, nelfinavir och sakinavir), makrolider (t.ex. klaritromycin, telitromycin och erytromycin) och antimykotika (t.ex. ketokonazol och itraconazol). CYP2C8-hämmare är bl.a. gemfibrozil och trimetoprim.

Under amiodaronbehandling bör CYP3A4-hämmare (t.ex. grapefruktjuice och alla ovannämnda läkemedel) undvikas.

Andra läkemedelsinteraktioner med Cordarone (se avsnitt 4.4)

Samtidig administrering av amiodaron och en behandling som innehåller sofosbuvir kan leda till allvarlig symtomatisk bradykardi.

Om kombinationsbehandling inte kan undvikas, rekommenderas hjärtövervakning (se avsnitt 4.4).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Amiodaron är en substans som på grund av sin farmakologiska effekt har stört och kan grundat förmodas rubba människans reproduktion. Fostret kan riskeras utan egentliga missbildningar, men bl.a. retardation av tillväxten har noterats hos råttor och vissa möss. Eftersom amiodaron kan påverka fostrets tyreoidfunktion, är dess användning kontraindicerad under graviditeten, förutom i exceptionella fall, när nyttan för modern överväger riskerna för fostret.

Amning

Amiodaron passerar över i modersmjölk i sådana mängder att risk för inverkan på barnet föreligger även med terapeutiska doser. Cordarone är därför kontraindicerat under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I enlighet med säkerhetsinformationen för amiodaron har amiodaron inte påvisats ha en skadlig inverkan på förmågan att framföra fordon eller förmågan att använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Följande biverkningar är klassificerade efter organklass och frekvens enligt följande:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$
Vanliga:	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Sällsynta:	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Mycket sällsynta	$< 1/10\ 000$
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data.

Blodet och lymfsystemet:

- Mycket sällsynta: hemolytisk anemi, aplastisk anemi, trombocytopeni.
- Ingen känd frekvens: neutropeni, agranulocytos.

Hjärtat:

- Vanliga: bradykardi, vanligtvis måttlig och dosberoende.
- Mindre vanliga: uppkomst av ny eller förvärrande av arytm, som ibland kan leda till hjärtstillestånd (se avsnitt 4.4 och 4.5), reledningsstörningar (SA-block, AV-block av varierande grad) (se avsnitt 4.4).
- Mycket sällsynta: uttalad bradykardi eller sinusarrest hos patienter med dysfunktion i sinusknutan och/eller hos äldre patienter.
- Ingen känd frekvens: torsades de pointes (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Endokrina systemet (se avsnitt 4.4):

- Vanliga: hypotyroidism, hypertyroidism, ibland fatal.
- Mycket sällsynta: inadekvat ADH-sekretion (SIADH, abnorm sekretion av antidiuretiskt hormon).

Ögon:

- Mycket vanliga: mikroavlagringar i kornea, vanligtvis begränsade till området under pupillen. De är i sällsynta fall förknippade med färgade halos i bländande ljus eller dimsyn. Mikroavlagringar i kornea består av komplexa lipidavlagringar och är reversibla efter att behandlingen upphört.
- Mycket sällsynta: optikusneuropati/neurit som kan leda till blindhet (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen:

- Mycket vanliga: benigna gastrointestina störningar (illamående, kräkningar, smakrubbningar) som vanligen uppträder under mättnadsfasen och avtar vid dosreduktion.
- Vanliga: förstoppning.
- Mindre vanliga: muntorrhet.
- Ingen känd frekvens: pankreatit (akut).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

- Ingen känd frekvens: granulom, inklusive benmärgsgranulom.

Lever och gallvägar (se avsnitt 4.4):

- Mycket vanliga: isolerad förhöjning av serumtransaminaser som vanligen är måttlig (1,5 till 3 gånger det normala) i början av behandlingen. Värdena kan normaliseras vid dosreduktion eller till och med spontant.
- Vanliga: akut leverpåverkan med förhöjda serumtransaminaser och/eller ikterus, inkluderande leversvikt, ibland fatal.
- Mycket sällsynta: kronisk leversjukdom (pseudoalkoholhepatit, cirros), ibland fatal.

Immunsystemet:

- Ingen känd frekvens: angioödem (Quinckes ödem), anafylaktisk reaktion, anafylaktisk chock.

Undersökningar:

- Mycket sällsynta: kreatininförhöjning.

Metabolism och nutrition:

- Ingen känd frekvens: minskad aptit.

Nervsystemet:

- Vanliga: extrapyramidal tremor, mardrömmar, sömnstörningar.
- Mindre vanliga: perifer sensorisk/motorisk neuropati och/eller myopati, vanligen reversibel efter utsättande av behandlingen (se avsnitt 4.4).
- Mycket sällsynta: cerebellar ataxi, benign intrakraniell hypertension (pseudotumor cerebri), huvudvärk.
- Ingen känd frekvens: parkinsonism, parosmi.

Psykiska störningar:

- Ingen känd frekvens: delirium (inklusive förvirring), hallucination

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

- Mycket sällsynta: epididymit, impotens.
- Ingen känd frekvens: minskad libido.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum:

- Vanliga: lungtoxicitet (alveolär/interstitiell pneumonit eller fibros, pleurit bronchiolitis-obliterans/BOOP), ibland fatal (se avsnitt 4.4).
- Mycket sällsynta: bronkialspasm hos patienter med svår respirationssvikt och särskilt hos patienter med astma. Akut andningssviktsyndrom hos vuxen (ARDS), ibland fatalt, vanligtvis omedelbart efter kirurgiska ingrepp (möjlig interaktion med hög syrekonzentration, se avsnitt 4.4. och 4.5).
- Ingen känd frekvens: lungblödning.

Hud och subkutan vävnad:

- Mycket vanliga: fotosensivitet (se avsnitt 4.4).
- Vanliga: eksem, skiffergrå eller blåaktig missfärgning av huden vid långtidsbehandling med höga dagliga doser. Sådana pigmenteringar försvinner sakta efter att behandlingen upphört.
- Mycket sällsynta: erytem vid strålbehandling, hudutslag vanligtvis ospecifika, exfoliativ dermatit, alopeci.
- Ingen känd frekvens: urtikaria, allvarliga hudreaktioner som toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, bullös dermatit, läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS).

Muskulo-skeletala systemet och bindväv:

- Ingen känd frekvens: lupusliknande syndrom.

Blodkärl:

- Mycket sällsynta: vaskulit.

Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer:

- Ingen känd frekvens: primär graftdysfunktion efter hjärttransplantation (se avsnitt 4.4).

Rapportering av biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

4.9 Överdoser

Begränsad information finns tillgänglig avseende akut överdosering med amiodaron. Enstaka fall har förekommit av sinusbradykardi, hjärtblock, ventrikulär takykardi, torsades de pointes, cirkulationssvikt och leverpåverkan. Beroende på farmakokinetiken för amiodaron, ska patienten följas upp tillräckligt länge, särskilt avseende hjärtstatus. Överdoser behandlas symtomatiskt. Varken amiodaron eller dess metaboliter kan avlägsnas genom dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiarytmika, klass III, ATC-kod: C01BD01

Antiarytmiska egenskaper:

- förlänger den tredje fasen av hjärtmuskelvävnadens aktionspotential genom att hämma kaliumflödet (klass III enligt Vaughan Williams klassifikation). Förlängningen av aktionspotentialen är inte relaterad till hjärtats frekvens.
- reducerar sinusautomaticitet som orsakar bradykardi som inte svarar på atropin
- blockerar alfa- och beta-adrenergiska receptorer icke-kompetitivt
- förlänger sinoatrikulär, förmaks- och nodal retledning, som är mer uttalad vid snabb rytm
- förändrar inte intraventrikulär retledningshastighet
- förlänger refraktärperioden och minskar den myokardiella retbarheten på förmaks-, nodal och kammarnivå
- förlänger refraktärperioden i accessoriska atrioventrikulära banor, vilket förlänger retledningshastigheten.

Antiischemiska egenskaper:

- sänker perifert motstånd måttligt och minskar hjärtfrekvensen som minskar syrebehovet
- blockerar alfa- och beta-adrenergiska receptorer icke-kompetitivt
- dilaterar koronarkärlen direkt.

Övrigt:

- ingen signifikant negativt inotrop effekt och bibehållen minutvolym.

Pediatrisk population

Inga kontrollerade pediatrika studier har utförts. I publicerade studier utvärderades säkerheten av amiodaron hos 1 118 pediatrika patienter med olika slags arytmier. Följande doser användes i pediatrika kliniska studier.

Oralt

- Mättnadsdos: 10 till 20 mg/kg/dag i 7 till 10 dagar (eller 500 mg/m²/dag om uttryckt per kvadratmeter).
- Underhållsdos: minsta effektiva dos ska användas, enligt individuellt svar kan det variera mellan 5 till 10 mg/kg/dag (eller 250 mg/m²/dag om uttryckt per kvadratmeter)

Intravenöst

- Mättnadsdos: 5 mg/kg kroppsvikt i 20 minuter till 2 timmar
 - Underhållsdos: 10 till 15 mg/kg/dag från några timmar till flera dagar.
- Om nödvändigt kan oral behandling initieras samtidigt som vanlig mättnadsdos.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Amiodaron tas upp långsamt i kroppen och har en hög vävnadsaffinitet, särskilt i fettvävnad. Oral biotillgänglighet varierar mellan 30 och 80 % (medelvärde ca 50 %). Vid engångstillförelse uppnås maximal plasmakoncentration efter 3 till 7 timmar.

På grund av farmakokinetiken ska den rekommenderade mättnadsdosen användas för att uppnå snabb vävnadskoncentration, vilket är en förutsättning för den terapeutiska effekten. Den terapeutiska effekten uppnås oftast inom en vecka (efter några dagar eller senast efter två veckor) beroende på mättnadsdosen. Det finns ett samband mellan amiodarondosen och plasmakoncentrationen vid steady-state, medan amiodaronkoncentrationen i plasma och effekt inte tydligt korrelerar med varandra.

Distribution:

Proteinbindningen är hög (ca 96 %) och den skenbara distributionsvolymen är mycket hög. Plasmakoncentrationen vid steady-state uppnås tidigast efter en månad.

Metabolism:

Amiodaron metaboliseras via CYP3A4 och CYP2C8 i levern, i mindre utsträckning via CYP1A2, CYP2C19 och CYP2D6 samt elimineras via gallan. Amiodaron och dess metabolit desetylamiodaron hämmar enzymerna CYP2D6-, CYP2C9- och CYP3A4 i levern.

Eliminering

Amiodaron metaboliseras i huvudsak via CYP3A4 och CYP2C8.

Amiodaron och dess metabolit, desetylamiodaron, uppvisar potential *in vitro* att hämma CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 samt CYP2C8. Amiodaron och desetylamiodaron har också potential att hämma vissa transportörer såsom P-glykoprotein och organiska katjontransportörer (OCT2). En studie har påvisat kreatininförhöjning på 1,1 % (kreatinin är ett OCT2-substrat). *In vivo*--forskningsdata beskriver amiodaroninteraktioner med CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 och P-glykoprotein.

Utsöndringen av amiodaron i urinen är minimal. Huvudmetaboliten är desetylamiodaron, som under långtidsbehandling når plasmanivåer som är lika stora som moderssubstansens. Den farmakologiska aktiviteten av denna metabolit har inte fullständigt klarlagts. Både amiodaron och desetylamiodaron har varit mätbara minst 3 månader efter avslutad oral långtidsbehandling.

Jod frigörs delvis från molekylerna och utsöndras i urinen som jodhaltiga sammansättningar:

6 mg på 24 timmar, när den dagliga dosen är 200 mg amiodaron. Den kvarvarande molekyliden, som innehåller mest jod, elimineras med avföringen via levern.

Efter avslutad behandling fortsätter elimineringen under flera månader. En kvardröjande effekt, som kan vara från 10 dagar och upp till en månad efter avslutad behandling, bör beaktas. Elimineringen är varierande och långsam och den rapporterade halveringstiden för eliminering är från 20 till 100 dagar efter långtidsbehandling.

Nedsatt njurfunktion

Plasmakoncentrationen av amiodaron är inte förhöjd hos patienter med nedsatt njurfunktion, vilket tillåter administrering av vanliga doser till dessa patienter.

Nedsatt leverfunktion

Farmakokinetiken vid leverinsufficiens är inte klarlagd.

Äldre patienter

Hos äldre patienter förlängs amiodarons och desetylamiodarons halveringstid och amiodarons distributionsvolym ökar.

Pediatrik population

Inga kontrollerade pediatrika studier har utförts. I de begränsade tillgängliga publicerade data hos pediatrik population sågs inga skillnader jämfört med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en tvåårig karcinogenicitetsstudie på råttor orsakade amiodaron en ökning av follikulära tumörer (adenom och/eller karcinom) i sköldkörteln hos båda könen vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. Eftersom fynden angående mutagenicitet var negativa, anses mekanismen för induktion av denna typ av tumörer vara epigen snarare än genotoxisk. Hos möss uppkom inte karcinom, men en dosberoende follikulär sköldkörtelhyperplasi observerades. Dessa effekter på sköldkörteln hos råttor och möss beror mest sannolikt på amiodarons effekt på syntes och/eller frisättning av sköldkörtelhormoner. Relevansen av dessa fynd hos människa är låg.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
majsstärkelse
povidon
vattenfri kolloidal kiseldioxid
magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

6.5 Förpackningstyp och storlek

PVC/aluminium-blistarförpackning, 30 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy
Norrskensgränden 1
02100 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 10522
200 mg: 9368

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

100 mg:

Datum för det första godkännandet: 18.9.1991

Datum för den senaste förnyelsen: 26.5.2006

200 mg:

Datum för det första godkännandet: 19.11.1986

Datum för den senaste förnyelsen: 26.5.2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.6.2020