

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Cordarone 100 mg töflur
Cordarone 200 mg töflur

2. INNIHALDSLÝSING

Í hverri töflu eru:

Amíóðarónhýdróklóríð 100 mg
Amíóðarónhýdróklóríð 200 mg

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 100 mg tafla inniheldur: 48 mg laktósaeinhýdrat.
Hver 200 mg tafla inniheldur: 96 mg laktósaeinhýdrat.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Tafla.

Hringlaga með deiliskoru. Tvíkúptar, þvermál 8,7 mm (100 mg töflur) eða 10,5 mm (200 mg töflur). Hvítar/gulhvítar með 100 (100 mg töflur) og 200 (200 mg töflur) greypt á aðra hliðina.

Deiliskoran er eingöngu til þess að hægt sé að skipta töflunni svo auðveldara sé að kyngja henni en ekki til þess að skipta henni í jafna skammta.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Til meðferðar og fyrirbyggjandi gegn lífshættulegum og mjög heilsuspillandi hjartsláttartruflunum þegar önnur lyf við hjartsláttartruflunum hafa ekki tilætluð áhrif eða miklar aukaverkanir.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Sérfræðingur með reynslu í sjúkdómsgreiningu og meðferð hjartsláttartruflana skal hefja meðferðina og fylgja henni eftir. Skömmtun er einstaklingsbundin. Mjög áriðandi er að nota minnsta virkan skammt, vegna hættu á aukaverkunum.

Upphafsskammtur: 200 mg þrisvar sinnum á sólarhring í eina viku. Stór upphafsskammtur er nauðsynlegur þar sem verkun lyfsins byrjar hægt.

Viðhaldsskammtur: 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring aðra vikuna. Eftir það minnsta virkan skammt, yfirleitt 200 mg á sólarhring eða minni. Cordarone má taka með mislöngu millibili, t.d. 100 mg einu sinni á sólarhring eða 200 mg annan hvern dag. Mælt er með því að gera hlé á meðferðinni tvo daga í viku, vegna lyfjahvarfalegra eiginleika lyfsins.

Börn:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1 og 5.2, en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Aldraðir: Ekki liggja fyrir upplýsingar sem benda til þess að breyta þurfi ráðlögðum skömmtum hjá öldruðum, en líkurnar á hægslætti og leiðsluröskunum geta aukist hjá öldruðum við of stóra skammta. Fylgjast þarf sérstaklega vel með starfsemi skjaldkirtils.

Lyfjagjöf

Til inntöku. Taka skal töflurnar með máltíð.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Þekkt ofnæmi fyrir joði.
- Hægur sínustaktur (sinus bradycardia), leiðslurof í gáttum (sinoatrial block) og sjúkur sínus (sick sinus syndrome) ef sjúklingur er ekki með gangráð (hætta á sínusstöðvun (sinus arrest)).
- Alvarlegar AV-leiðslutruflanir, ef sjúklingur er ekki með gangráð.
- Skjaldkirtilssjúkdómar, þ. á m. skjaldvakaóhóf.
- Samhliða meðferð með lyfjum sem geta valdið torsades de pointes (sjá kafla 4.5).
- Meðganga og brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Röskun á starfsemi hjarta (sjá kafla 4.8):

Amíóðarón veldur breytingum á hjartalínuriti, QT-lengingu (sem tengist því að endurskautun tekur lengri tíma) með hugsanlegri myndun U-bylgja. Þessar breytingar eru ekki vísbendingar um eituráhrif amíóðaróns, fremur staðfesting á lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins.

Hjá öldruðum getur hægt enn meira á hjartslætti.

Stöðva skal meðferð ef 2. eða 3. gráðu AV-leiðslurof, leiðslurof í gáttum (sinoatrial block) eða tvíknippisleiðslurof (bifascicular block) kemur fram.

Greint hefur verið frá nýtilkomnum hjartsláttartruflunum og að meðhöndlaðar hjartsláttartruflanir hafi versnað, í sumum þessara tilvika leiddu þær til dauða. Það er mikilvægt, en erfitt, að skera úr um hvort versnun hjartastarfsemi tengist því að lyfið verkar ekki sem skyldi eða nýjum eða tíðari hjartsláttartruflunum (proarrhythmic effect). Þessar hjartsláttartruflanir (proarrhythmic effect) koma oftast til vegna þátta sem lengja QT-bil, eins og milliverkana lyfja og/eða truflana á elektrólýtjafnvægi (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Alvarlegur hægtaktur og gáttasleglarof:

Lífshættuleg tilvik um alvarlegan hægtaktur og gáttasleglarof hafa komið fram þegar sofosbuvír meðferðaráætlanir eru notaðar í samsettri meðferð með amíóðaróni. Hægtaktur hefur yfirleitt komið fram innan nokkurra klukkustunda eða daga en í sumum tilvikum hefur hann komið fram seinna og þá oftast innan 2 vikna eftir að meðferð við langvinnri lifrabólgu er hafin.

Amíóðarón skal aðeins nota hjá sjúklingum sem fá lyf sem innihalda sofosbuvír þegar önnur lyf við hjartsláttartruflunum þolast ekki eða ef frábending er fyrir notkun þeirra.

Sé samhliða notkun amíóðaróns talin nauðsynleg, er mælt með því að sjúklingar séu lagðir inn og haft sé eftirlit með hjartastarfseminni fyrstu 48 klst. samhliða notkunar og að síðan fari fram daglegt eftirlit með hjartslætti á göngudeild eða sjálfseftirlit daglega a.m.k. fyrstu 2 meðferðarvikurnar.

Vegna langs helmingunartíma amíóðaróns skal einnig hafa eftirlit með hjartastafsemi eins og lýst er hér fyrir ofan hjá sjúklingum sem hafa hætt að nota amíóðarón á síðustu mánuðum þegar þeir hefja notkun lyfja sem innihalda sofosbuvír.

Vara skal alla sjúklinga sem nota amíóðarón samhliða lyfjum sem innihalda sofosbuvír við einkennum hægtakts og gáttasleglarofs og ráðleggja þeim að leita lækniástoðar án tafar ef þeir fá þessi einkenni.

Skjaldvakaóhóf (sjá kafla 4.4 og 4.8):

Fram getur komið skjaldvakaóhóf meðan á meðferð með amíóðaróni stendur eða jafnvel mörgum mánuðum eftir að henni lýkur. Hafa skal skjaldvakaóhóf í huga við eftirfarandi klínísk einkenni:

Þyngdartap, hjartsláttartruflanir, hjartaöng og hjartabilun. Greinileg lækkun á gildi ofurnæms TSH (usTSH) í sermi styður sjúkdómsgreininguna og þá á að hætta meðferð með amíódaróni. Venjulega verður bati á nokkrum mánuðum eftir að meðferð hefur verið hætt. Klínískum bata er náð áður en rannsóknarniðurstöður á skjaldkirtilsstarfsemi komast aftur í eðlilegt horf. Í alvarlegum tilvikum með klínískum einkennum skjaldvakaofseytingar (thyrotoxicosis), sem geta verið lífshættuleg, er þörf á bráðameðferð. Meðferð skal aðlaga að hverju tilfelli fyrir sig: Skjaldkirtilshemjandi lyf (sem bera ekki alltaf árangur), barksterameðferð, beta-blokkar o.s. frv.

Röskun á starfsemi lungna (sjá kafla 4.8):

Andnauð eða þurr hósti geta tengst eitruverkunum á lungu, svo sem millivefslungnabólgu (interstitial pneumonitis). Taka á röntgenmynd af lungum hjá sjúklingum með áreynslutengda mæði, hvort sem hún kemur fram ein sér eða í tengslum við almenna versnun á heilsufari (slappleika, þyngdartap og hita). Endurskoða á meðferð með amíódaróni þar sem millivefslungnabólga gengur venjulega til baka ef notkun amíódaróns er hætt snemma (klínísk einkenni hverfa venjulega á 3 til 4 vikum, og síðan ganga breytingar sem sjást á röntgenmynd hægara til baka á nokkrum mánuðum og það sama á við um lungnastarfsemina). Íhuga á barksterameðferð. Í örfráum tilvikum hafa alvarlegar öndunartruflanir sem geta verið banvænar komið fram, oftast strax eftir skurðaðgerð (andnauðarheilkenni hjá fullorðnum). Ástæðan gæti verið milliverkun amíódaróns við háa súrefnisþéttni í blóði (sjá kafla. 4.5 og 4.8).

Röskun á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.8):

Mælt er með reglulegu eftirliti með lifrarstarfsemi (mælingu á transamínösom) strax eftir að meðferð hefst og reglulega meðan á amíódarónmeðferð stendur. Bráðir lifrarsjúkdómar (þ. á m. alvarlega skert lifrarfrumustarfsemi eða lifrabilun, hugsanlega banvæn) og langvinnir lifrarsjúkdómar geta komið fyrir, bæði við meðferð með amíódaróni til inntöku og í bláæð, og innan fyrstu 24 klst. eftir gjöf amíódaróns í bláæð. Því skal minnka amíódarón skammta eða hætta meðferð ef hækkun transamínasa fer yfir þreföld eðlileg gildi. Klínísk einkenni og líffræðilegar vísbendingar um langvinna lifrarsjúkdóma við meðferð með amíódaróni til inntöku geta verið smávægilegar (lifrarstækkun, hækkun transamínasa í allt að 5 sinnum eðlileg gildi) og ganga til baka þegar meðferð er hætt, en greint hefur verið frá banvænum tilvikum.

Röskun í taugakerfi og vöðvum (sjá kafla 4.8):

Amíódarón getur valdið útlægum skynhreyfitaugakvilla og/eða vöðvakvilla (myopathy). Þeir ganga venjulega til baka nokkrum mánuðum eftir að notkun amíódaróns er hætt, en stundum ekki að fullu.

Röskun á starfsemi augna (sjá kafla 4.8):

Ef þokusýn eða skert sjón koma fram, á tafarlaust að framkvæma nákvæma augnskoðun, þ.m.t. augnspeglun (fundoscopy). Verði vart við sjóntaugakvilla og/eða sjóntaugabólgu skal hætta notkun amíódaróns þar sem ástandið getur hugsanlega þróast yfir í blindu.

Milliverkanir við lyf (sjá kafla 4.5):

Samhliða notkun amíódaróns og eftirfarandi lyfja er ekki ráðlögð: Beta-blokka, kalsíumgangaloka sem hægja á hjartslætti (verapamíl, diltíazem) og hægðalyfja sem örva þarmahreyfingar og geta valdið kalíumskorti í blóði.

Aukaverkanir (sjá kafla 4.8) amíódaróns eru yfirleitt skammtaháðar og leitast skal við að nota minnsta virkan viðhaldsskammt.

Leiðbeina skal sjúklingum um að forðast sólarljós (og sólarbekki) og að nota sólarvörn með háum stuðli meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

Eftirlit (sjá kafla 4.4 og 4.8):

Ráðlagt er að taka hjartalínurit og mæla kalíum í sermi, áður en meðferð með amíódaróni hefst. Einnig er ráðlagt að fylgjast með transamínösom (sjá kafla 4.4) og taka hjartalínurit meðan á meðferð stendur. Amíódarón getur auk þess ýtt undir skjaldvakaþrest eða skjaldvakaóhóf. Einkum hjá sjúklingum með sögu um truflun á skjaldkirtilsstarfsemi er klínísk skoðun og blóðrannsóknir (usTSH) ráðlagðar áður en meðferð er hafin. Þessu eftirliti skal halda áfram meðan á meðferð stendur og í nokkra mánuði eftir að henni lýkur. Mæla skal TSH gildi í sermi þegar grunur leikur á truflun á skjaldkirtilsstarfsemi.

Einkum í tengslum við langvarandi notkun lyfja við hjartsláttaróreglu hefur verið greint frá tíðari lostgjöf og/eða hækkun örvarnarþröskulds gangráða og bjargráða (implantable cardioverter defibrillator), en það getur hugsanlega haft áhrif á virkni slíkra tækja. Því er mælt með að haft sé eftirlit með virkni tækjanna áður en meðferð hefst og meðan á meðferð með amíóðaróni stendur.

Skjaldkirtilssjúkdómar (sjá kafla 4.8):

Amíóðarón inniheldur jöð og getur því truflað upptöku geislavirks jöðs. Það mun hins vegar ekki hafa áhrif á rannsóknir á skjaldkirtilsstarfsemi (óbundið þríjodtýrónín (T3), óbundið týroxín (T4) og usTSH). Amíóðarón hamlar ummyndun T4 í T3 í blóðrás og getur valdið einstökum lífefnafræðilegum breytingum (aukningu á óbundnu T4 í sermi, meðan óbundið T3 er örlítið lægra eða jafnvel eðlilegt) hjá sjúklingum sem eru klínískt með eðlilega skjaldkirtilsstarfsemi. Í slíkum tilvikum er engin ástæða til að hætta meðferð með amíóðaróni. Íhuga á möguleika á skjaldvakabresti ef eftirfarandi, yfirleitt væg, klínísk einkenni koma fram: Þyngdaraukning, kulvísi, minni virkni, mjög hægur hægsláttur. Greinileg aukning á usTSH í sermi styður greininguna. Starfsemi skjaldkirtils kemst venjulega í eðlilegt horf innan 1 til 3 mánaða eftir að meðferð með amíóðaróni hefur verið hætt. Í lífshættulegum tilvikum má halda meðferð með amíóðaróni áfram ásamt L-týroxíni. Stilla á skammt L-týroxíns í samræmi við TSH gildi.

Börn:

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun amíóðaróns hjá börnum. Því er notkun lyfsins hjá börnum ekki ráðlögð.

Svæfing (sjá kafla 4.5 og 4.8):

Upplýsa skal svæfingarlækni, áður en skurðaðgerð hefst, um að sjúklingurinn sé á amíóðaróni.

Laktósi

Cordarone töflur innihalda laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþjól, algjöran laktasaskort eða glúkósagalaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Í afturskyggnum rannsóknum hefur notkun amíóðaróns fyrir ígræðslu hjá einstaklingum sem eiga að gangast undir hjartaígræðslu verið tengd aukinni hættu á frumkominni ófullnægjandi starfsemi græðlings (primary graft dysfunction (PGD)).

Ófullnægjandi starfsemi græðlings er lífshættulegur fylgikvilli hjartaígræðslu og kemur fram sem truflun á starfsemi vinstri, hægri eða beggja slegla og kemur fram innan fyrstu 24 klst. eftir ígræðsluáðgerð þar sem ekki er greinanleg önnur afleidd orsök (sjá kafla 4.8). Alvarleg ófullnægjandi starfsemi græðlings getur verið óafturkræf.

Íhuga skal notkun annarra lyfja við hjartsláttartruflunum eins snemma og hægt er áður en ígræðsla fer fram hjá sjúklingum sem eru á biðlista eftir hjartaígræðslu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki má nota lyfið samhliða eftirfarandi lyfjum:

Ekki má nota lyfið samhliða lyfjum sem geta framkallað torsades de pointes (sjá kafla 4.3):

- Lyf við hjartsláttartruflunum (flokkur IA, sótalól).
- Erytrómýcín í bláæð, císapríð og pentamidín (gefið utan meltingarvegur), þar sem þau geta aukið hættu á torsades de pointes, sem hugsanlega gæti reynst banvænt.
- Sefandi lyf (neuroleptica) og þunglyndislyf, þ. á m. halóperidól, tíórídazín, sertindól og klórprómazín, þar sem þau getu aukið hættu á torsades de pointes, sem gæti reynst banvænt.
- Moxífloxacín (flúorókínólón).

Samhliða meðferð með eftirfarandi lyfjum er ekki ráðlögð:

- Beta-blokkar og kalsíumgangalokar sem hægja á hjartslætti (verapamíl, diltíazem), þar sem þessi lyf hafa áhrif á sjálfvirkni hjartans (automaticity) og geta valdið leiðslutruflunum (mjög hægum hjartslætti).
- Hægðalyf sem örva þarmahreyfingar, þar sem þau geta valdið kalíumskorti í blóði og þannig aukið hættuna á torsades de pointes. Nota skal aðrar tegundir af hægðalosandi lyfjum.
- Flúorókinólónarnir cíprófloxacín, ófloxacín og levófloxasín vegna aukinnar hættu á lengingu á QT-bili.

Gæta skal varúðar við samhliða notkun eftirfarandi lyfja:

- Lyf sem geta leitt til kalíumskorts í blóði:
 - Þvagræsilyf sem geta valdið kalíumskorti í blóði, annaðhvort ein sér eða með öðrum lyfjum.
 - Altækir (systemic) sykur- og saltsterar, tetrakósaktíð.
 - Amfóterícín B í bláæð.

Nauðsynlegt er að koma í veg fyrir og hugsanlega meðhöndla kalíumskort í blóði. Fylgjast skal með QT bili og í tilvikum torsades de pointes skal ekki gefa lyf við hjartsláttartruflunum (gangráði með örvun í sleglum skal komið fyrir, nota má magnesíum í bláæð).

- Svæfing (sjá kafla 4.4 og 4.8):

Greint hefur verið frá hugsanlega alvarlegum fylgikvillum hjá sjúklingum sem hafa gengist undir svæfingu: Hægslætti sem svarar ekki atrópíni, lágþrýstingi, leiðslutruflunum og minnkuðu hjartaútfalli.

Örfá tilvik alvarlegra öndunartruflana (andnauðarheilkenni hjá fullorðnum) hafa komið fram sem stundum hafa leitt til dauða, oftast strax eftir skurðaðgerð. Ástæðan gæti verið milliverkun amíóðaróns við háa súrefnisþéttni í blóði.

- Áhrif annarra lyfja á amíóðarón:

Cýtókróm P450 (CYP) 3A4 og CYP2C8-hemlar geta hamlað efnaskiptum amíóðaróns og þannig aukið útsetningu fyrir því. Við meðferð með amíóðaróni er því er ekki mælt með samhliða notkun annarra lyfja sem eru CYP3A4-hemlar og greipaldinsafa.

- Áhrif amíóðaróns á önnur lyf:

Amíóðarón og/eða umbrotsefni þess, desetylamíóðarón, hamlar CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 og P-glykóprótein (PgP) og getur þannig aukið útsetningu fyrir hvarfefnum þessara ensíma (sjá kafla 5.2). Vegna langs helmingunartíma geta þessar milliverkanir komið fram mörgum mánuðum eftir að notkun amíóðaróns er hætt.

- Hvarfefni PgP:

Amíóðarón er PgP hemill og við samhliða notkun amíóðaróns og PgPhvarfefna má því gera ráð fyrir að útsetning fyrir þeim sé aukin.

- Dígitalis:

Truflanir geta orðið á sjálfvirkni hjartans (greinilegur hægsláttur) og AV-rof (samverkandi áhrif) getur komið fram. Þéttni dígoxíns í plasma getur aukist vegna minnkaðs brotthvarfs. Fylgjast skal með hjartalínuriti ásamt plasmagildi dígoxíns og fylgjast með sjúklingum með tilliti til digitaliseitrunar. Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum dígitalis.

- Dabíгатran:

Gæta skal varúðar við samhliða notkun amíóðaróns og dabíгатrans vegna hættu á blæðingum. Nauðsynlegt getur verið að aðlaga skammta dabíгатrans.

- Hvarfefni CYP2C9:

Amíóðarón eykur plasmáþéttni CYP2C9 –hvarfefna, svo sem warfaríns og fenýtóíns, með því að hamlar CYP2C9.

Samhliða meðferð með warfarín getur aukið segavarnaráhrif og aukið þannig blæðingarhættu í kjölfarið. Mælt er með tíðum mælingum próþrombínigilda og hugsanlegri aðlögun skammta segavarnarlyfja. Þetta á einnig við eftir að meðferð með amíóðaróni er hætt.

Samhliða meðferð með fenýtóín getur leitt til ofskömmtnar fenýtóíns og einkennum frá taugakerfi. Mælt er með klínísku eftirliti og að minnka fenýtóín skammta ef vísbendingar eru um ofskömmtnun. Mæla skal plasmáþéttni fenýtóíns.

- Hvarfefni CYP2D6:

Flekainíð: Amíóðarón eykur þéttni flekainíðs í plasma með því að hamla CYP2D6. Nauðsynlegt er að aðlaga skammta flekainíðs.

- Hvarfefni CYP3A4:

Amíóðarón eykur þéttni þessara lyfja í plasma með því að hamla CYP3A4, sem getur valdið eiturverkun:

- Cíklósporín: Samhliða notkun með amíóðaróni getur aukið plasmáþéttni cíklósporíns. Aðlaga þarf skammta.
- Fentanýl: Samhliða notkun með amíóðaróni getur aukið lyfjafræðileg áhrif fentanýls og aukið hættu á eiturverkun.
- Statín: Hætta á eiturverkunum á vöðva (t.d. rákvöðvalýsa) eykst við samtímis meðferð með amíóðaróni og statínum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4, svo sem simvastatín, atorvastatín og lovastatín. Við notkun statíns samhliða amíóðaróni er mælt með notkun statíns sem ekki umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4.
- Önnur dæmi um lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4: Lídókaín, sirólímus, takrólímus, síldenafil, mídazólam, tríazólam, díhýdróergótamín, ergótamín og kolkisín.

- Samhliða gjöf amíóðaróns með lyfjum sem innihalda sofobuvír getur valdið alvarlegum hægtakti með einkennum. Ef ekki er komist hjá samhliða notkun er mælt með eftirliti á hjarta (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga: Sjá kafla 4.3.

Amíóðarón getur haft áhrif á starfsemi skjaldkirtils og hjarta fósturs. Eiturverkanir á fóstur, m.a. vaxtarhömlun, hafa sést hjá rottum og músum. Lyfið má ekki nota á meðgöngu nema ávinningur fyrir móður og barn vegi þyngra en áhætta fyrir barnið.

Brjóstgjöf: Sjá kafla 4.3.

Amíóðarón skilst út í brjóstamjólki í það miklu magni að líklegt er að í meðferðarskömmtnum hafi það áhrif á barn á brjósti í meðferðarskömmtnum. Því má ekki nota lyfið meðan á brjóstgjöf stendur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Amíóðarón hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir eru taldar upp eftir líffæraflokkum og raðað eftir tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar (>1/10), algengar (>1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (>1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (>1/10.000 til <1/1.000), koma örsjaldan fyrir (<1/10.000), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Amíóðarón hleðst upp í mörgum vefjategundum og getur valdið alvarlegum aukaverkunum í mörgum líffæraakerfum. Auk örútfellinga í hornhimnu, sem finna má hjá næstum öllum sjúklingum á amíóðarónmeðferð, geta aukaverkanir komið fram hjá 30-40% sjúklinga við ráðlagða skammta. Fyrir marga þessara sjúklinga hefur þetta þó litla klíníska þýðingu. Alvarlegustu aukaverkanirnar eru eiturverkanir á lungu, taugakvilli, versnun hjartsláttartruflana, truflanir á starfsemi skjaldkirtils og

liffraskemmdir. Íhuga skal að stöðva meðferð með amíóðarón ef þessar aukaverkanir koma fram. Aukaverkanirnar ganga ekki alltaf til baka þó að meðferð með amíóðarón sé hætt. Vegna hægs brothvarfs amíóðaróns geta þessar aukaverkanir verið viðvarandi eða jafnvel komið fram eftir að meðferð með lyfinu hefur verið hætt. Líklegt má telja að tíðni aukaverkana aukist með stærri skömmtum og lengri meðferðartíma. Fyrir tiltekna aukaverkanir virðist vera fylgni við þéttni amíóðaróns í plasma. Ætíð skal nota minnsta skammt sem dregur úr einkennum.

Blóð og eitlar

Koma örsjaldan fyrir: Blóðflagnafæð, rauðalosblóðleysi (haemolytic anemia), vanmyndunarblóðleysi (aplastic anaemia).

Tíðni ekki þekkt: Daufkyrningafæð, kyrningapurrd.

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisbjúgur (Quinckes bjúgur), bráðaofnæmisviðbrögð, bráðaofnæmislost.

Innkirtlar

Algengar: Skjaldvakabrestur, skjaldvakaóhóf í sumum tilvikum banvænt (sjá kafla 4.4).

Koma örsjaldan fyrir: Heilkenni óeðlilegrar seytingar þvagstemmaþvaka (Syndrome of inappropriate antidiuretic secretion (SIADH)).

Efnaskipti og næring

Tíðni ekki þekkt: Minnkuð matarlyst.

Geðræn vandamál

Algengar: Minnkuð kynhvöt.

Tíðni ekki þekkt: Óráð (þ.m.t. ringlun), ofskynjanir.

Taugakerfi

Algengar: Utanstrýtuskjálfti (extrapyramidal tremor), martraðir og svefntruflanir.

Sjaldgæfar: Útlægur skynhreyfitaugakvilli og/eða vöðvakvilli sem gengur venjulega til baka þegar meðferð er hætt (sjá kafla 4.4).

Koma örsjaldan fyrir: Hnykilslingur (cerebellar ataxia), góðkynja hækkun innankúpuþrýstings (pseudo-tumor cerebri), höfuðverkur.

Tíðni ekki þekkt: Parkisonsjúkdómur, lyktarglöp.

Augu

Mjög algengar: Örútfellingar í hornhimnu sem venjulega takmarkast við svæðið undir ljósopi og geta tengst lituðum baugum með björtu ljósi eða þokusýn. Útfellingarnar samanstanda af margþættum lípíðútfellingum og ganga til baka eftir að meðferð er hætt.

Koma örsjaldan fyrir: Sjóntaugarkvillar/-bólga sem getur valdið blindu (sjá kafla 4.4).

Hjarta

Algengar: Hægsláttur, yfirleitt vægur og skammtaháður.

Sjaldgæfar: Nýtilkomnar hjartsláttartruflanir eða versnun hjartsláttartruflana, sem geta leitt til hjartastopps (sjá kafla 4.4 og 4.5). Leiðslufluflanir (SA-rof, ýmis stig AV-rofs) (sjá kafla 4.4).

Koma örsjaldan fyrir: Mjög hægur hjartsláttur eða sínusstöðvun (sinus arrest) hjá sjúklingum með truflanir í sínushnútt og/eða hjá öldruðum sjúklingum.

Tíðni ekki þekkt: Torsades de pointes.

Æðar

Koma örsjaldan fyrir: Æðabólga.

Öndunarferi, brjósthol og miðmæti

Algengar: Eiturverkun á lungu (blöðru-/millivefslungnabólga) eða bandvefsmýndun, fleiðrubólga, berkjungateppa (bronchiolitis obliterans)/bandvefsmýndandi berkjungateppa með lungnabólgu (BOOP), stundum banvæn (sjá kafla 4.4).

Koma örsjaldan fyrir: Berkjukrampi hjá sjúklingum með alvarlega öndunarbílun, einkum hjá astmasjúklingum. Andnauðarheilkenni hjá fullorðnum, stundum banvænt, yfirleitt strax að lokinni skurðaðgerð (hugsanleg milliverkun við mikla súrefnisþéttni, sjá kafla 4.4 og 4.5).
Tíðni ekki þekkt: Lungnablæðing.

Meltingarfæri

Mjög algengar: Vægar meltingartruflanir (ógleði, uppköst, bragðtruflanir) sem koma venjulega fram á hleðslutímabilinu og ganga til baka þegar skammtur er minnkaður.

Algengar: Hægðatregða.

Sjaldgæfar: Munnþurrkur.

Tíðni ekki þekkt: Brisbólga (bráð).

Lifur og gall

Mjög algengar: Einstaka tilvik um hækkun transamínasagilda í sermi, venjulega í meðallagi mikil (1,5 til 3 föld eðlileg gildi) getur komið fram í upphafi meðferðar. Gildin verða yfirleitt aftur eðlileg þegar skammtar eru minnkaðir eða geta gengið sjálfkrafa til baka.

Algengar: Bráðir lifrarsjúkdómar með háum transamínasagildum í sermi og/eða gulu, þ.m.t. lifrabílun, stundum banvænni (sjá kafla 4.4).

Koma örsjaldan fyrir: Langvinnur lifrarsjúkdómur (sýndar áfengislifrabólga (pseudo alcoholic hepatitis) og skorpulifur), stundum banvænn (sjá kafla 4.4).

Húð og undirhúð

Mjög algengar: Ljósnaemi (sjá kafla 4.4).

Algengar: Exem. Dökkgráar eða bláleitar mislitanir í húð við langtímameðferð með stórum sólarhringsskömmtum. Slíkar mislitanir hverfa smám saman eftir að meðferð er hætt.

Koma örsjaldan fyrir: Hárlos, hörundsroði við geislameðferð, útbrot á húð, venjulega ósértæk, flögnunarhúðbólga.

Tíðni ekki þekkt: Ofsakláði. Alvarleg húðviðbrögð eins og eitrunardreplos húðþekju, Stevens-Johnson einkenni, blöðruhúðbólga, lyfjaútbrot með eosínfklafjöld og altækum einkennum (DRESS).

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar: Nærlægur (proximal) vöðvaslappleiki.

Tíðni ekki þekkt: Heilkenni sem líkist rauðum úlfum (lupus like syndrome).

Æxlunarfæri og brjóst

Koma örsjaldan fyrir: Eistalyppbólga, getuleysi.

Tíðni ekki þekkt: Minnkuð kynhvöt.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Þreyta, sundl, lystarleysi.

Rannsóknaniðurstöður

Koma örsjaldan fyrir: Hækkað kreatínín.

Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar

Tíðni ekki þekkt: Frumkomin ófullnægjandi starfsemi græðlings eftir hjartaígræðslu (sjá kafla 4.4).

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmun

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi um ofskömmun amíóðaróns til inntöku. Greint hefur verið frá nokkrum tilvikum af sínushægslætti (sinus bradycardia), sleglahraðtakti (ventricular

tachycardy), —leiðslurofi (heart block), torsades de pointes, blóðrásarbilun (circulatory failure) og lifrarskemmdum.

Meðferð skal miðast við einkenni. Yfirleitt hafa sjúklingar engin klínísk einkenni. Þó skal fylgjast vel með sjúklingum um lengri tíma (vegna lyfjahvarfaeiginleika amíóðaróns). Hvorki er hægt að fjarlægja amíóðarón né umbrotsefni þess með himnuskiljun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við hjartsláttartruflunum, flokkur III, ATC flokkur: C 01 BD 01.

Verkunarháttur:

Lengir fasa 3 boðspennu (action potential) í hjartaþráðum, aðallega vegna minnkunar á flæði kalíums yfir frumuhimnuna. Þessi lenging boðspennu tengist ekki hjartsláttartíðni.

Lyfhrif:

Minnkuð sjálfvirkni sínushnúts (sinus automaticity) sem leiðir til hægsláttar (svarar ekki atrópíni). Alfa- og beta-adrenvirk hömlun án samkeppni. Hægari leiðni í sínushnúti, gáttum og torleiðnihnútt sem er greinilegri þegar hjartsláttur er hraður. Engar breytingar á innansleglaleiðni (interventricular). Lenging á torleiðnitíma og hægir á endurskautun í gáttum, torleiðnihnútt og sleglum. Lengir torleiðnitíma í aukaleiðslubrautum milli gátta og slegla (accessory atrioventricular pathways) og hægir þannig á leiðni.

Ekki hafa verið gerðar samanburðarrannsóknir á börnum. Í birtum rannsóknum hefur öryggi amíóðaróns verið metið hjá 1.118 börnum með mismunandi hjartsláttartruflanir. Eftirfarandi skammtar voru notaðir í klínískum rannsóknum á börnum:

Upphafsskammtur: 10-20 mg/kg/sólarhring í 7 til 10 sólarhringa.

Viðhaldsskammtur: nota skal minnsta virka skammt. Skammturinn getur verið á bilinu 5-10 mg/kg/sólarhring háð svörun hvers og eins.

And-blóðþurrðar eiginleikar:

Dregur í meðallagi mikið úr útæðaviðnámi og hægir á hjartslætti sem minnkar súrefnisþörf hjartavöðvans. Alfa- og beta-adrenvirk blokkun án samkeppni. Bein útvíkkandi áhrif á kransæðar.

Annað:

Hefur ekki veruleg neikvæð áhrif á samdráttarhæfni hjartans og hjartaútfall helst óbreytt.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog:

Amíóðarón frásogast hægt og hefur mikla sækni í vefi, sérstaklega fituvef. Aðgengi við inntöku er á milli 30% og 80%. Eftir gjöf stakammts næst hámarksþéttni í sermi eftir u.þ.b. 3 til 7 klst. Stöðug plasmáþéttni næst á einum til nokkrum mánuðum.

Dreifing:

Próteinbinding er mikil, u.þ.b. 96% og er sýnilegt (apparent) dreifingarrúmmál mjög mikið.

Umbrot:

Amíóðarón umbrotnar í lifur, fyrir tilstilli CYP3A4 og CYP2C8. Helsta umbrotsefnið er desetylamióðarón. Við langtímameðferð er plasmáþéttni desetylamióðaróns jöfn þéttni amíóðaróns. Lyfjafraeðileg virkni umbrotsefnisins er ekki þekkt. Bæði amíóðarón og desetylamióðarón hafa mælst í blóði að minnsta kosti þremur mánuðum eftir að langtímameðferð með inntöku lauk. Plasmáþéttni amíóðaróns eykst ekki hjá sjúklingum með nýrnabilun. Sjúklingar með nýrnabilun geta því notað venjulega skammta af amíóðarón. Ekki er vitað hvaða áhrif skert lifrarstarfsemi hefur á lyfjahvörf. Lyfjahvörf benda til þess að nota þurfi stóra skammta í upphafi meðferðar til að ná

nægjanlegri þéttni í vefjum til þess að meðferðin beri árangur. Það næst yfirleitt á einni viku, háð hleðsluskammtinum sem notaður er. Samhengi er milli skammts og plasmabéttni amíódaróns við stöðuga plasmabéttni en hins vegar er ekki greinileg fylgni milli plasmabéttni og verkunar. Joð klofnar að hluta til frá sameindinni og finnst tengt ýmsum efnum í þvagi, sem svarar til 6 mg/24 klukkustundum þegar sólarhringsskammtur er 200 mg.

Sýnt hefur verið fram á *in vitro* að amíódarón og desetylamiódarón geti hamlað CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 og CYP2C8. Einnig hefur verið sýnt *in vitro* að það geti hamlað flutningspróteinum eins og P-gp og OCT2.

In vivo hefur verið greint frá milliverkunum amíódaróns og hvarfefna CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 og P-gp.

Brotthvarf:

Brotthvarf er breytilegt og hægt, með 20-100 daga helmingunartíma við langtímameðferð. Amíódarón umbrotnar í lifur og skilst út með galli. Útskilnaður með þvagi er smávægilegur. Brotthvarf virðist gerast hraðar hjá börnum en fullorðnum. Brotthvarf heldur áfram í marga mánuði eftir meðferðarlok. Áhrif lyfsins vara allt frá 10 dögum til nokkrum mánuðum eftir að meðferð er hætt.

Ekki hafa verið gerðar samanburðarrannsóknir á börnum. Í takmörkuðum, birtum upplýsingum, sem eru fyrirliggjandi varðandi börn, kom ekki fram mismunur samanborið við fullorðna.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í tveggja ára rannsókn á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum kom fram aukin tíðni skjaldbúsæxla (kirtilæxli og/eða þekjuvefskrabbamein) hjá báðum kynjum við notkun amíódaróns í meðferðarskömmum. Þar sem rannsóknir á stökkbreytandi áhrifum reyndust neikvæðar er verkunarmátinn á bak við þessa æxlismyndun talinn tengjast utangenaerfðum (epigenetics) en ekki vegna eiturverkunar á erfðafni. Hjá músum var ekki greint frá þekjuvefskrabbameini, en skammtaháð offjölgun frumna í skjaldkirtli (follicular hyperplasia) greindist. Þessi áhrif á skjaldkirtil hjá rottum og músum eru líklega tilkomin vegna áhrifa amíódaróns á myndun og/eða útskilnað skjaldkirtilshormóna. Þessar niðurstöður hafa litla þýðingu hjá mönnum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat 48 mg (100 mg töflur) og 96 mg (200 mg töflur), maíssterkja, póvídón K 30, kísiltvíoxíð (vatnsfrítt) og magnesíumsterat.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

6.5 Gerð íláts og innihald

100 mg og 200 mg töflur: þynnupakkning 30 stk.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

sanofi-aventis Norge AS,
Pósthólf 133,
1325 Lysaker,
Noregur.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

Töflur 100 mg: MTnr. 890017 (IS)

Töflur 200 mg: MTnr. 853697 (IS)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:

100 mg: 1. júlí 1989.

200 mg: 1. apríl 1987.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 2. febrúar 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

19. janúar 2022.