

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CORDARONE 150 mg/3 ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml injekčního roztoku obsahuje amiodaroni hydrochloridum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: benzylalkohol (20,2 mg/ml).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý, slabě žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Amiodaron je indikován pouze v léčbě těžkých poruch rytmu, které neodpovídají na jinou léčbu nebo kde jiná léčba není možná.

- Těžké supraventrikulární poruchy rytmu s rychlou frekvencí komor.
- Tachykardie spojené s Wolff-Parkinson-Whiteovým syndromem.
- Doložené symptomatické a hemodynamicky závažné poruchy rytmu (komorové tachykardie, závažné formy komorových extrasystol).

Intravenózní podání amiodaronu je vhodné zejména tam, kde je nutno dosáhnout rychlé odpovědi nebo kde perorální podání není možné.

Přípravek Cordarone je určen k léčbě dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Intravenózní infuze:

- *Počáteční dávka:* obvykle 5 mg/kg tělesné hmotnosti podáno v 250 ml 5% dextrosy v rozmezí 20 minut až 2 hodin. Tuto infuzi lze opakovat 2x až 3x během 24 hodin. Rychlost podávání je třeba stanovit na základě terapeutické odpovědi pacienta. Terapeutické účinky se objeví během prvních minut podávání a pak se postupně snižují. Infuzi je tedy třeba podle toho upravovat.
- *Udržovací dávka:* 10 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti za 24 hodin (obvykle 600–800 mg/24 hodin, maximálně 1200 mg/24 hodin) s 250 ml 5% dextrosy po dobu několika dnů. Od prvního dne podávání infuze lze nahradit perorálním podáváním.

Intravenózní injekce:

Dávka 5 mg/kg tělesné hmotnosti se podává během 3 minut. Připravený roztok nelze použít ve stejné stříkačce společně s dalšími přípravky.

Kardiopulmonální resuscitace komorové fibrilace rezistentní na elektrickou kardioverzi

Počáteční dávka je 300 mg amiodaronu (nebo 5 mg/kg tělesné hmotnosti) zředěného ve 20 ml 5% dextrosy podané jako i.v. bolus. Při přetrvávající komorové fibrilaci je možno zvážit podání dalších 150 mg i.v. (nebo 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost amiodaronu u dětí nebyla dosud stanovena.

Dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2.

Vzhledem k přítomnosti benzylalkoholu je intravenózní podávání amiodaronu kontraindikováno u novorozenců, kojenců a dětí do 3 let věku.

Způsob podání

Intravenózní podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jód nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Sinusová bradykardie, sinoatriální blok a sick sinus syndrom (riziko sinusové zástavy), těžké poruchy atrioventrikulárního vedení, pokud pacient nemá zaveden kardiostimulátor;
- Bi- nebo tri-fascikulární poruchy vedení, pokud pacient nemá kardiostimulátor nebo není umístěn na jednotce intenzivní péče se zajištěnou kardiostimulací;
- Oběhové selhání, těžká arteriální hypotenze;
- Kombinovaná léčba s léky, které mohou způsobit torsade de pointes (viz bod 4.5);
- Porucha funkce štítné žlázy (tyreoidální dysfunkce);
- Intravenózní injekce amiodaronu je kontraindikována v případě hypotenze, těžké respirační nedostatečnosti, kardiomyopatie a srdečního selhání (možné zhoršení);
- Těhotenství, vyjma výjimečných okolností (viz bod 4.6);
- Kojení (viz bod 4.6);
- Novorozenci, kojenci a děti do 3 let věku, vzhledem k přítomnosti benzylalkoholu v přípravku.

Žádná z výše uvedených kontraindikací neplatí při použití amiodaronu při kardiopulmonální resuscitaci komorové fibrilace rezistentní na elektrickou kardioverzi.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

- Podávání amiodaronu intravenózní injekcí se obecně nedoporučuje vzhledem k riziku poruch hemodynamiky (těžká hypotenze, oběhový kolaps); pokud je to možné, je třeba vždy dát přednost infuzi.
- Intravenózní injekci lze podávat jen v krajním případě, kdy ostatní možnosti léčby selhaly, a vždy jen na kardiologické jednotce intenzivní péče za neustálého monitorování EKG a TK.
- Dávka je 5 mg/kg tělesné hmotnosti. S výjimkou případů kardiopulmonální resuscitace při komorové fibrilaci rezistentní na elektrickou kardioverzi má být amiodaron podáván pomalu, během alespoň 3 minut. Intravenózní injekci nelze opakovat dříve než za 15 minut po první injekci, a to i kdyby druhá dávka byla pouze ve výši odpovídající 1 ampulce (hrozí fatální oběhové selhání).

- Přípravek nelze mísit s jinými léky ve stejné stříkačce. Nepodávejte ostatní přípravky stejným katétre. Pokud je nutno v terapii pokračovat, je třeba přejít na intravenózní infuzi (viz bod 4.2).

Srdeční poruchy (viz bod 4.8)

Byl hlášen vznik nových arytmií nebo zhoršení léčených arytmií, někdy s fatálními následky. Je důležité, ale obtížné, rozlišit nedostatečnou účinnost léčiva od proarytmogenního působení, ať už je spojeno se zhoršením srdečního onemocnění či nikoli. Proarytmogenní působení je hlášeno u amiodaronu řidčeji než u ostatních antiarytmik a obecně se vyskytuje v souvislosti s faktory prodlužujícími QT interval jako lékové interakce a/nebo poruchy rovnováhy elektrolytů (viz body 4.5 a 4.8). I přes prodloužení QT intervalu vykazuje amiodaron nízkou torsadogenní aktivitu.

Závažná bradykardie a srdeční blokáda

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem byly pozorovány život ohrožující případy závažné bradykardie a srdeční blokády.

Bradykardie obecně nastala během hodin až dnů, ale byly pozorovány případy s delší dobou do nástupu, většinou v období do 2 týdnů po zahájení léčby HCV.

Amiodaron má být u pacientů užívajících sofosbuvir používán pouze tehdy, jestliže jiná dostupná antiarytmická léčba není snášena nebo je kontraindikována.

Pokud je souběžné užívání amiodaronu považováno za nezbytné, doporučuje se, aby pacienti podstoupili monitorování srdeční funkce s hospitalizací po dobu prvních 48 hodin po zahájení souběžného podání, poté má probíhat ambulantní monitorování nebo monitorování srdečního tepu prováděné pacientem, a to každý den po dobu nejméně prvních 2 týdnů léčby.

Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu má být výše popsáným způsobem monitorována srdeční funkce i u pacientů, kteří přestali amiodaron užívat během několika posledních měsíců a kteří zahájili léčbu sofosbuvirem.

Všichni pacienti, kteří užívají amiodaron současně se sofosbuvirem, mají být varováni ohledně symptomů bradykardie a srdeční blokády a má jim být doporučeno, aby v případě, že se u nich tyto symptomy objeví, neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

Primární dysfunkce štěpu (PGD – primary graft dysfunction) po transplantaci srdce

V retrospektivních studiích bylo užívání amiodaronu u příjemců transplantátů před transplantací srdce spojeno s vyšším rizikem primární dysfunkce štěpu (PGS).

PGD je život ohrožující komplikace transplantace srdce, která se projevuje levostrannou, pravostrannou nebo biventrikulární dysfunkcí vznikající během prvních 24 hodin po transplantaci a pro kterou není identifikovatelný druhotný důvod (viz bod 4.8).

Závažná PGD může být ireverzibilní.

U pacientů na čekací listině na transplantaci srdce se má rozhodnout o používání alternativního antiarytmika co nejdříve před transplantací.

Plicní onemocnění (viz bod 4.8)

Rozvoj dušnosti nebo neproduktivního kašle může souviset s plicní toxicitou, jako např. s intersticiální pneumonitidou. Byly hlášeny velmi vzácné případy intersticiální pneumonitidy po podání i.v. amiodaronu. V případě podezření na tuto diagnózu, u pacientů s rozvíjející se izolovanou námahovou dušností nebo spojenou s postižením celkového zdravotního stavu (únava, pokles hmotnosti, horečka) má být proveden RTG hrudníku. Při intersticiální pneumonitidě má být léčba amiodaronem přehodnocena, krátce po vysazení amiodaronu je obvykle reverzibilní (klinické příznaky obvykle ustoupí během 3 až 4 týdnů a jsou následované pomaleji se upravujícími rentgenovými nálezy a úpravou plicních funkcí během několika měsíců), a má se uvažovat o kortikosteroidní terapii.

Byly pozorovány velmi vzácné případy těžkých, někdy fatálních respiračních komplikací v období bezprostředně po chirurgickém výkonu (akutní syndrom dechové tísně dospělých – ARDS); může se podílet interakce s kyslíkem ve vysoké koncentraci (viz bod 4.5 a 4.8).

Jaterní onemocnění (viz bod 4.8)

Důkladné sledování jaterních testů (aminotransferázy) se doporučuje, jakmile je zahájena léčba amiodaronem, a dále pravidelně během léčby. U perorální a intravenózní formy a během prvních 24 hodin po i.v. podání se může vyskytnout akutní postižení jater (včetně závažné hepatocelulární nedostatečnosti nebo jaterního selhání, někdy fatálního) a chronické jaterní onemocnění. Dávka amiodaronu má být proto snížena nebo léčba má být přerušena, jestliže dojde k vzestupu aminotransferáz převyšujícímu 3x normální hodnoty.

Klinické a biologické příznaky chronického jaterního onemocnění způsobení perorálním podáváním amiodaronu mohou být minimální (hepatomegalie, vzestup aminotransferáz až 5x nad normální rozsah hodnot) a reverzibilní po ukončení léčby, nicméně byly hlášeny i fatální případy.

Oční onemocnění (viz bod 4.8)

Jestliže se objeví rozmazané vidění nebo dojde k poklesu visu, má být ihned provedeno kompletní oční vyšetření včetně fundoskopie. Objevení se neuropatie optiku a/nebo neuritidy optiku vyžaduje vysazení amiodaronu, je možný rozvoj slepoty.

Závažné bulózní reakce

Léčba amiodaronem má být okamžitě přerušena, pokud jsou přítomny život ohrožující nebo fatální kožní reakce: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (např. progredující kožní vyrážka často s puchýři nebo slizničními lézemi).

Lékové interakce (viz bod 4.5)

Nedoporučuje se současné užívání amiodaronu s následujícími léky: beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu snižující srdeční frekvenci (verapamil, diltiazem), laxativa se stimulačním účinkem, která mohou způsobit hypokalemii.

Zvláštní opatření

Intravenózní injekci amiodaronu lze podávat jen na kardiologické jednotce intenzivní péče za neustálého monitorování EKG a TK.

Pokud je to možné, má být amiodaron podáván centrálním žilním katétrem, kvůli zabránění reakce v místě vpichu (viz bod 4.8).

Je třeba zvláštní opatrnosti v případech hypotenze, těžkého respiračního selhání a dekompenzovaného nebo těžkého srdečního selhání.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost amiodaronu u dětských pacientů nebyla hodnocena. Jeho použití u dětí není proto doporučeno.

Ampulka s roztokem amiodaronu pro intravenózní podání obsahuje benzylalkohol (20,2 mg/ml), který může u kojenců a malých dětí do 3 let vyvolávat toxické a anafylaktické reakce. Nesmí se podávat nedonošeným dětem a novorozencům. Byly hlášeny případy „gasping syndromu“ s fatálními následky u novorozenců (dětí mladších než 1 měsíc) po podání i.v. roztoku obsahujícího toto konzervační činidlo. Symptomy zahrnují náhlý nástup výše uvedeného syndromu, hypotenzi, bradykardii a oběhový kolaps.

Anestezie (viz bod 4.5)

Před chirurgickým zákrokem má být anesteziolog upozorněn, že pacient užívá amiodaron.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Léčiva, která vyvolávají torsade de pointes nebo prodlužují QT interval

- *Léčiva vyvolávající torsade de pointes*
 - **Kombinace amiodaronu s léčivy, které mohou vyvolat torsade de pointes, jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).**
 - Antiarytmika třídy Ia, bepridil, sotalol
 - Další léčiva bez antiarytmického účinku: např. vinkamin, některá neuroleptika, cisaprid, erythromycin intravenózně, pentamidin parenterálně, kvůli zvýšenému riziku potenciálně letální komorové tachykardie typu torsade de pointes.
- *Léčiva prodlužující QT interval*
 - Společné podávání přípravků prodlužujících QT interval s amiodaronem musí probíhat vždy na základě důsledného posouzení potenciálních rizik a výhod pro pacienta vzhledem k tomu, že může dojít k vyvolání torsade de pointes (viz bod 4.4) a pacient musí být stále monitorován ohledně prodloužení QT intervalu.
 - Pacienti léčení amiodaronem nemají užívat fluorochinolony.

Léčiva, která snižují srdeční frekvenci nebo způsobují poruchu automacie nebo vedení

- **Kombinace s těmito léčivy není doporučena.**
 - Beta-blokátory a některé blokátory kalciového kanálu snižující tepovou frekvenci (verapamil, diltiazem) - může dojít k poruchám automacie (vážná bradykardie) nebo vedení.

Léčiva, která mohou způsobit hypokalemii

- **Kombinace s těmito léčivy není doporučena.**
 - Stimulující laxativa, která mohou způsobit hypokalemii a tedy riziko torsade de pointes. Ostatní laxativa používat lze.
- **Jen s velkou opatrností lze amiodaron kombinovat s následujícími léčivy:**
 - Diuretika způsobující hypokalemii, samotná i v kombinaci
 - Systémové kortikoidy (gluko-, mineralo-), tetrakosaktid
 - Amfotericin B podávaný intravenózně.
 - Pro prevenci hypokalemie (a k úpravě hypokalemie) je nezbytné monitorovat QT interval. V případě vzniku komorové tachykardie typu torsade de pointes nesmějí být podána antiarytmika (má být zahájena komorová stimulace; může být intravenózně podán hořčík).

Celková anestezie (viz body 4.4 a 4.8)

Byly zaznamenány potenciálně vážné komplikace u pacientů s celkovou anestezí: bradykardie (neodpovídající na atropin), hypotenze, poruchy vedení, snížený srdeční výdej.

Ve velmi vzácných případech byly hlášeny závažné, někdy fatální respirační komplikace (akutní syndrom respirační tísně dospělých), které bývají obvykle pozorovány v období bezprostředně následujícím po chirurgickém výkonu. Mohou vyplývat z možné interakce s kyslíkem ve vysoké koncentraci.

Působení amiodaronu na ostatní léčivé přípravky

Amiodaron a jeho metabolit desetylamiodaron, inhibují CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 a glykoprotein-P a mohou zvýšit vystavení expozici jejich substrátům. Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu může dojít k interakcím po několika měsících od ukončení léčby amiodaronem.

- Substráty glykoproteinu-P

Amiodaron je inhibitor glykoproteinu-P (gp-P). Při společném podávání se substráty gp-P se očekává zvýšení jejich expozice.

- Digitalis

Mohou se objevit poruchy automacie (vážná bradykardie) nebo atrioventrikulárního vedení (synergické působení). Kromě toho je možný vzestup plazmatické hladiny digoxinu (vzhledem k poklesu jeho clearance). Je třeba monitorovat EKG, plazmatickou hladinu digoxinu a pacienti mají být sledováni ohledně klinických příznaků digitalisové toxicity. Může být nutné upravit léčebnou dávku digitalisu.

- Dabigatran

Vzhledem k riziku krvácení je třeba opatrnosti při podávání amiodaronu s dabigatranem. Může být třeba upravení dávky dle informace o léčivém přípravku obsahujícím dabigatran.

- Substráty CYP2C9

Amiodaron zvyšuje inhibicí CYP2C9 plazmatickou koncentraci substrátů CYP2C9, jako jsou warfarin nebo fenytoin.

- Warfarin

Kombinace warfarinu s amiodaronem může proto vést ke zvýšení účinku warfarinu, a tím zvýšit riziko krvácení. Je nezbytné sledovat protrombinový čas (INR) častěji a podle aktuálních hodnot upravit dávku warfarinu během léčby amiodaronem i po jeho vysazení.

- Fenytoin

Kombinace fenytoinu s amiodaronem může vést k předávkování fenytoinem, vyvolávajícímu neurologické příznaky. Musí se provádět klinické sledování a dávka fenytoinu musí být snížena, jakmile se objeví příznaky předávkování. Je tedy zapotřebí stanovovat plazmatické hladiny fenytoinu.

- Substráty CYP2D6

- Flekainid

Amiodaron zvyšuje plazmatickou koncentraci flekainidu inhibicí cytochromu CYP2D6, dávka flekainidu má být proto snížena o 50 % a u pacientů se mají pečlivě sledovat nežádoucí účinky. Doporučuje se také monitorování plazmatických hladin flekainidu.

- Substráty CYP3A4

Společné podávání těchto léčiv s amiodaronem, inhibitorem CYP3A4, může vést ke zvýšení jejich plazmatické koncentrace a tím k možnému zvýšení jejich toxicity:

- Cyklosporin

Kombinace s amiodaronem může zvýšit plazmatickou hladinu cyklosporinu. Dávky mají být upraveny.

- Fentanyl

Kombinace fentanylu s amiodaronem může zvýšit farmakologický účinek fentanylu a zvýšit riziko jeho toxicity.

- Statiny

Kombinací amiodaronu se statiny metabolizovanými CYP3A4, jako jsou simvastatin, atorvastatin a lovastatin, se zvyšuje riziko svalové toxicity (např. rhabdomyolýzy). Pokud je podáván amiodaron, doporučuje se používat statiny nemetabolizované CYP3A4.

- Jiná léčiva metabolizovaná CYP3A4: lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin, kolchicin.

Působení ostatních přípravků na amiodaron

Inhibitory CYP3A4 a CYP2C8 mohou být potenciálně schopny inhibovat metabolismus amiodaronu a zvyšovat jeho expozici.

Doporučuje se vyhnout se užívání inhibitorů CYP3A4 (grapefruitový džus a některé léčivé přípravky) během léčby amiodaronem.

Další lékové interakce s amiodaronem (viz bod 4.4)

Souběžné podávání amiodaronu s režimem obsahujícím sofosbuvir může vést k závažné symptomatické bradykardii.

Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, je doporučeno monitorování srdeční funkce (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vzhledem k účinkům na štítnou žlázu plodu je amiodaron v těhotenství kontraindikován, vyjma případů, kdy benefit převáží nad rizikem. V těchto zvláštních případech je třeba velmi pečlivě zvážit potenciální přínos terapie.

Kojení

Amiodaron je vylučován ve významném množství do lidského mateřského mléka, je tedy kontraindikován v období kojení.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Podle bezpečnostních údajů o amiodaronu nebylo zaznamenáno, že by amiodaron negativně ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou seříděny podle orgánových systémů a zařazeny do seznamu dle frekvence výskytu dle následujících konvencí: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

- Není známo: neutropenie, agranulocytóza.

Srdeční poruchy

- Časté: bradykardie, převážně středně závažná.
- Velmi vzácné:
 - významná bradykardie, sinusová zástava, vyžadující přerušování podávání amiodaronu, zvláště u pacientů s dysfunkcí sinusového uzlu a/nebo u starších pacientů.
 - začátek nebo zhoršení arytmií, někdy následované srdeční zástavou (viz body 4.4 a 4.5).
- Není známo: torsade de pointes“ (viz body 4.4 a 4.5).

Poranění, otravy a procedurální komplikace

- **Není známo:** Primární dysfunkce štěpu po transplantaci srdce (viz bod 4.4)

Endokrinní poruchy

- **Velmi vzácné:** Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).
- **Není známo:** hypertyreóza.

Gastrointestinální poruchy

- **Velmi vzácné:** nauzea.
- **Není známo:** pankreatitida (akutní).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- **Časté:** reakce v místě vpichu injekce, jako např. bolest, zarudnutí kůže, otok, nekróza, extravazát, infiltrace, zánět, zatvrdnutí, tromboflebitida, flebitida, celulitida, infekce, změna pigmentace.

Poruchy jater a žlučových cest (viz bod 4.4)

- **Velmi vzácné:**
 - izolovaný vzestup sérových aminotransferáz, který je obvykle středně závažný (1,5x až 3x nad normální rozsah hodnot) objevující se v začátku léčby. Návrat k normě nastává po snížení dávky nebo dokonce spontánně.
 - akutní onemocnění jater s vysokými aminotransferázami a/nebo žloutenkou, včetně jaterního selhání, které někdy bývá fatální.

Poruchy imunitního systému

- **Velmi vzácné:** anafylaktický šok.
- **Není známo:** angioneurotický edém (Quinckeho edém).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

- **Není známo:** bolest zad.

Poruchy nervového systému

- **Velmi vzácné:** benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri), bolest hlavy.

Poruchy oka

- **Není známo:** neuropatie/neuritida optiku, které mohou vést k rozvoji slepoty (viz bod 4.4).

Psychiatrické poruchy

- **Časté:** snížené libido
- **Není známo:** delirium (včetně zmatenosti), halucinace.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- **Velmi vzácné:** intersticiální pneumonitida nebo fibróza, někdy fatální; vážné respirační komplikace (akutní syndrom respirační tísně dospělých), někdy fatální (viz body 4.4 a 4.5), bronchospasmus a/nebo apnoe u pacientů s vážnou respirační nedostatečností, zvláště u astmatických pacientů.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

- **Časté:** ekzém.
- **Velmi vzácné:** pocení.
- **Není známo:** dermatitida, kopřivka, závažné kožní reakce jako toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), bulózní dermatitida, léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Cévní poruchy

- **Časté:** pokles krevního tlaku, obvykle středně závažný a přechodný. Případy těžké hypotenze nebo oběhového selhání se vyskytly po předávkování nebo po příliš rychlé aplikaci injekce.

- Velmi vzácné: zčervenání.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

O předávkování intravenózním amiodaronem nejsou k dispozici žádné informace.

Existují omezené údaje o akutním předávkování amiodaronem podaným perorálně. Bylo zaznamenáno několik případů sinusové bradykardie, srdeční blokády, komorové tachykardie, torsade de pointes, oběhového selhání a poškození jater.

Léčba má být symptomatická. Amiodaron ani jeho metabolity nejsou dialyzovatelné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiarytmikum (III. třída podle Vaughan-Williamsovy klasifikace). ATC: C01B D01

Antiarytmické:

- Prodloužení akčního potenciálu, které vede k poklesu proudu draslíku do buňky. Toto prodloužení není ovlivněno srdeční frekvencí.
- Snížení sinusové automacie vedoucí k bradykardii neodpovídající na podání atropinu.
- Nekompetitivní alfa- a beta-adrenergní inhibice.
- Zpomalení sinoatriálního, atriálního a nodálního vedení, které je výraznější, pokud je rytmus rychlý.
- Intraventrikulární vedení není ovlivněno.
- Prodloužení refrakterní periody a snížení excitability myokardu na atriální, nodální i ventrikulární úrovni.
- Zpomalení vedení a prodloužení refrakterní periody v přídatných atrioventrikulárních spojích.

Antianginózní:

- Střední pokles periferního cévního odporu a snížení srdeční frekvence vedoucí k poklesu spotřeby kyslíku.
- Nekompetitivní alfa- a beta- adrenergní inhibice.
- Zvýšení koronárního průtoku díky přímému účinku na hladké svaly artérií myokardu.
- Udržování srdečního výdeje díky poklesu aortálního tlaku a periferního cévního odporu.

Jiné:

- Amiodaron má jen mírný negativně inotropní účinek, zvláště při intravenózním podání.

Navíc pro použití amiodaronu v kardiopulmonární resuscitaci se vztahuje:

Bezpečnost a účinnost i.v. amiodaronu u pacientů se srdeční zástavou mimo nemocnici způsobenou komorovou fibrilací rezistentní na elektrickou kardioverzi byla hodnocena ve dvou dvojité slepých studiích: ARREST, kde byl amiodaron srovnáván s placebem, a ALIVE, kde byl srovnáván s lidokainem. Primárním endpointem obou studií bylo přežití v době přijetí do nemocnice.

Do studie ARREST bylo zařazeno 504 pacientů se srdeční zástavou mimo nemocnici způsobenou komorovou fibrilací nebo hemodynamicky závažnou komorovou tachykardií rezistentní na tři nebo více elektrické kardioverze a adrenalin. Nemocní byli randomizováni do dvou skupin: do 1. skupiny, kde byl amiodaron 300 mg ve 20 ml 5% dextrosy rychle podán do periferní žíly (246 pacientů) nebo do 2. skupiny, kde bylo podáno placebo (258 pacientů). Celkem 197 pacientů (39 %) přežilo v době přijetí do nemocnice: 44 % pacientů v amiodaronové skupině a 34 % nemocných v placebové skupině. Rozdíl byl statisticky signifikantní ve prospěch amiodaronové skupiny, $p=0,03$. Po korekci ostatních nezávislých prediktorů přežití byla relativní šance na přežití v době přijetí do nemocnice v amiodaronové skupině ve srovnání se skupinou placebovou 1,6 (95% interval spolehlivosti, 1,1-2,4, $p=0,02$).

V amiodaronové skupině ve srovnání s placebovou skupinou mělo více pacientů hypotenzi (59 % vs. 25 %, $p=0,04$) nebo bradykardii (41 % vs. 25 %, $p=0,004$).

Do studie ALIVE bylo zařazeno 347 pacientů s komorovou fibrilací rezistentní na tři elektrické kardioverze s adrenalinem a dalším elektrickým výbojem nebo s rekurencí komorové fibrilace po úspěšné iniciální defibrilaci. Pacienti byli randomizováni do dvou skupin: do 1. skupiny amiodaronové, kde byl amiodaron podán v dávce 5 mg/kg nebo podle odhadnuté tělesné hmotnosti (podán v 30 ml 5% dextrosy) + placebo lidokainu, a do 2. skupiny lidokainové (1,5 mg/kg v koncentraci 10 mg/ml) + placebo amiodaronu obsahující stejné rozpouštědlo (polysorbát 80). Amiodaron signifikantně zvýšil počet pacientů, kteří přežili v době přijetí do nemocnice: 22,8 % (41 pacientů ze 180 v amiodaronové skupině) a 12 % (20 pacientů ze 167 pacientů v lidokainové skupině), $p=0,009$. Po korekci ostatních faktorů, které mohou ovlivnit pravděpodobnost přežití, byla relativní šance na přežití v době přijetí do nemocnice v amiodaronové skupině ve srovnání se skupinou lidokainovou 2,49 (95% interval spolehlivosti, 1,28-4,85, $p=0,007$). Nebyly žádné rozdíly mezi oběma skupinami v poměru pacientů, kteří potřebovali léčbu atropinem pro bradykardii nebo léčbu dopaminem pro hypotenzi. Rovněž nebyl rozdíl v poměru pacientů, kterým byl aplikován otevřeně lidokain. U pacientů v lidokainové skupině ve srovnání se skupinou amiodaronovou byl signifikantně vyšší počet nemocných, u kterých došlo k asystolii po elektrickém výboji aplikovaném po podání studovaných léčiv (28,9 % ve skupině lidokainové, 18,4 % ve skupině amiodaronové, $p=0,04$).

Pediatrická populace

Kontrolované pediatrické studie nebyly provedeny.

V publikovaných studiích bezpečnosti amiodaronu bylo hodnoceno 1118 pediatrických pacientů s různými arytmiemi. V klinických studiích byly u pediatrické populace použity následující intravenózní dávky:

- Úvodní dávka: 5 mg/kg tělesné hmotnosti během 20 minut až 2 hodin.
- Udržovací dávka: 10 až 15 mg/kg/den po několik hodin až několik dnů.

V případě potřeby je možné souběžně zahájit podávání perorální formy přípravku v obvyklém úvodním dávkování.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Koncentrace amiodaronu v krvi dosažená po intravenózním podání rychle klesá, protože proniká do tkání. Amiodaron má maximální účinek 15 minut po i.v. podání, do 4 hodin účinek vymizí. Pokud se injekce nezopakuje, amiodaron se postupně vyloučí. Zásoby ve tkáních se tvoří až po opakovaných injekcích nebo při pokračování léčby perorálním podáváním.

Kontrolované pediatrické studie nebyly zatím provedeny. U pediatrických pacientů jsou k dispozici pouze omezené publikované údaje, z nichž nevyplynou žádné odlišnosti oproti dospělým.

Amiodaron je metabolizován hlavně prostřednictvím CYP3A4 a také CYP2C8.

Amiodaron a jeho metabolit desetylamiodaron potenciálně vykazují in vitro schopnost inhibovat CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 a CYP2C8.

Amiodaron a desetylamiodaron mají rovněž potenciál inhibovat přenašeče jako gp-P a přenašeč organických kationů (OCT) [jedna studie ukázala zvýšení koncentrace kreatininu (OCT2 substrát) o 1,1 %]. *In vivo* data popisují interakce amiodaronu s CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 a gp-P substráty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po jednorázovém podání je amiodaron téměř netoxický.

Při opakovaném podání se po dobu několika týdnů objevují následující změny:

- hyperfunkce štítné žlázy – hyperplastické a neoplastické změny folikulů u laboratorních potkanů
- dyslipidóza s infiltrací plic a lymforetikulárního systému makrofágy u psů a potkanů
- fototoxicita a fotosenzibilizace u morčat.

Hodnoty maximální dávky bez toxického účinku jsou nižší než 16 mg/kg/den u potkanů a 12,5 mg/kg/den u psů.

Ve studiích reprodukční toxicity byly zaznamenány po pokles fertility a vliv na vývoj potomstva, ale žádné teratogenní účinky. Amiodaron přechází do mateřského mléka.

Ve studiích mutagenity nevykazoval amiodaron žádný genotoxický potenciál.

Ve dvouleté studii zkoumající kancerogenitu amiodaronu u potkanů byl prokázán u obou pohlaví v klinicky doporučených dávkách vyšší výskyt folikulárních nádorů štítné žlázy (adenomy a/nebo karcinomy). Vzhledem k tomu, že výsledky testů mutagenity byly negativní, vznikly tyto nádory s největší pravděpodobností epigenetickým a nikoli genotoxickým mechanismem. U myši byl pozorován pouze na dávce závislý vznik folikulární hyperplazie štítné žlázy, avšak nikoli vznik karcinomů. Tento vliv amiodaronu na štítnou žlázu potkanů a myši byl nejspíše způsoben vlivem na syntézu a/nebo uvolnění hormonů štítné žlázy. Význam těchto výsledků ve vztahu k lidskému organismu je malý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzylalkohol, polysorbát 80, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Použití medicínských zařízení a přístrojů obsahujících změkčovadlo DEHP (dioktyl-ftalát) v přítomnosti amiodaronu může způsobit vyluhování DEHP. Aby se zabránilo vystavení pacientů účinkům DEHP, zbytek roztoku amiodaronu pro infuzi by měl být aplikován soupravou neobsahující DEHP.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ampulka z bezbarvého skla typu I (objem 5 ml), OPC uzávěr (odlamovací kroužek), krabička.

Velikost balení: 6 ampulek po 3 ml

10 ampulek po 3 ml

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nelze používat koncentrace nižší než 600 mg/l. Podávat pouze s 5% dextrosou.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

13/134/82-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16.4.1982

Datum posledního prodloužení registrace: 20.5.2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 11. 2023