

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Cordarone 150 mg/3 ml
injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

3 ml injekčného roztoku (jedna ampulka) obsahuje 150 mg amiodarónium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: 3 ml injekčného roztoku (jedna ampulka) obsahuje 60 mg benzylalkoholu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Bledožltý injekčný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Intravenózne podanie amiodarónu je vhodné najmä v prípade, keď je potrebné dosiahnuť rýchlu odpoveď alebo kde perorálne podanie nie je možné.

Liečba ťažkých porúch rytmu, najmä pri:

- supraventrikulárnych poruchách rytmu, s rýchlou komorovou frekvenciou
- tachykardii spojenej s Wolffovým-Parkinsonovým-Whiteovým syndrómom
- komorových poruchách rytmu

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pozri tiež časť 6.6.

Intravenózna infúzia

Začiatková dávka:

Zvyčajná nasycovacia dávka je 5 mg/kg telesnej hmotnosti, podávaná v 250 ml 5 % glukózy v rozmedzí 20 minút až 2 hodín. Túto infúziu možno opakovať 2 až 3 krát počas 24 hodín. Rýchlosť podávania je potrebné upraviť na základe odpovede na liečbu.

Terapeutický účinok sa objavuje počas prvých minút podávania. Následne je potrebné rýchlosť podávania postupne znížiť až vysadiť.

Udržiavacia dávka:

10 až 20 mg/kg telesnej hmotnosti za 24 hodín (zvyčajne 600–800 mg/24 hodín, nie viac ako 1200 mg/24 hodín) v 250 ml 5 % glukózy počas niekoľkých dní. Od prvého dňa je podávanie infúzie možné nahradiť perorálnym podávaním.

Intravenózna injekcia (pozri časť 4.4)

Zvyčajná dávka je 5 mg/kg telesnej hmotnosti, podávaná pomaly počas najmenej 3 minút. Nemiešať s inými liekmi v jednej striekačke.

Kardiopulmonálna resuscitácia pri fibrilácii komôr rezistentnej na elektrickú (šokovú) defibriláciu

Začiatková dávka je 300 mg (alebo 5 mg/kg telesnej hmotnosti) amiodarónu zriedených v 20 ml 5 % roztoku glukózy podaná rýchlo i.v. injekciou. V prípade, že fibrilácia komôr pretrváva, môže sa zvážiť ďalšie i.v. podanie 150 mg (alebo 2,5 mg/kg telesnej hmotnosti).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť amiodarónu u detí nebola stanovená.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2.

Vzhľadom na prítomnosť benzylalkoholu je intravenózne podanie amiodarónu kontraindikované u novorodencov, dojčiat a detí do 3 rokov.

Spôsob podávania

Intravenózne infúziou alebo injekciou.

4.3 Kontraindikácie

- Sínusová bradykardia, sínusatriálna blokáda a sick sinus syndróm (syndróm chorého sínusu), závažné poruchy atriioventrikulárneho vedenia, ak pacient nemá zavedený kardiostimulátor.
- Bi- alebo tri-fascikulárne poruchy vedenia, pokiaľ pacient nemá zavedenú trvalú kardiostimuláciu alebo ak nie je na jednotke špeciálnej starostlivosti pri zabezpečenej možnosti kardiostimulácie.
- Obehové zlyhanie, závažná arteriálna hypotenzia.
- Kombinovaná liečba liekmi, ktoré môžu spôsobiť arytmiu typu *torsades de pointes* (pozri časť 4.5).
- Tyreoidálna dysfunkcia.
- Precitlivosť na jód, amiodarón alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Gravidita, okrem výnimočných prípadov (pozri časť 4.6).
- Laktácia (pozri časť 4.6).
- Intravenózna injekcia je kontraindikovaná v prípade hypotenzie, ťažkého respiračného zlyhania, kardiomyopatie alebo srdcového zlyhania (možnosť zhoršenia).
- Vzhľadom na prítomnosť benzylalkoholu je intravenózne podanie amiodarónu kontraindikované u novorodencov, dojčiat a detí do 3 rokov.

Uvedené kontraindikácie neplatia, ak sa amiodarón podáva pri kardiopulmonálnej resuscitácii s fibriláciou komôr rezistentnou na elektrickú (šokovú) defibriláciu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Špecifické pre i.v. injekciu: (pozri tiež časť 4.3)

- Podávanie amiodarónu intravenóznou injekciou sa všeobecne neodporúča vzhľadom k riziku možných hemodynamických porúch (ťažká hypotenzia, obehový kolaps), vždy ak je to možné, je potrebné dať prednosť infúzii.
- Intravenóznou injekciou možno podávať len v nevyhnutnom prípade, ak zlyhali ostatné možnosti liečby a vždy len na jednotke intenzívnej starostlivosti za stáleho monitorovania (EKG, krvný tlak).
- Dávka je približne 5 mg/kg telesnej hmotnosti

- S výnimkou prípadu kardiopulmonálnej resuscitácie s fibriláciou komôr rezistentnou na elektrickú (šokovú) defibriláciu sa musí amiodarón podávať vždy počas najmenej 3 minút a intravenóznou injekciou nie je možné opakovať skôr než o 15 minút po prvej injekcii, a to aj v prípade, kedy druhá dávka predstavovala množstvo zodpovedajúce 1 ampulke (hrozí nezvládnuteľný kolaps).
- Nemiešajte Cordarone 150 mg/3ml s inými liekmi v jednej striekačke. Nepodávajte Cordarone 150 mg/3 ml spolu s inými liekmi. Ak je nutné v terapii pokračovať, je potrebné prejsť na intravenóznou infúziu (pozri časť 4.2).

Poruchy srdca (pozri časť 4.8)

Boli zaznamenané prípady vzniku nových arytmií alebo zhoršenia liečených arytmií, v niektorých prípadoch s fatálnym koncom. Je dôležité, i keď ťažké, rozlíšiť nedostatočnú účinnosť amiodarónu od účinku vyvolávajúceho arytmie, a či tento účinok súvisí so zhoršením stavu srdca. Proarytmické účinky amiodarónu sú v porovnaní s inými antiarytmikami hlásené zriedkavejšie a zvyčajne k nim dochádza v súvislosti s faktormi predlžujúcimi QT ako sú liekové interakcie a/alebo poruchy elektrolytov (pozri časti 4.5 a 4.8). Napriek tomu, že amiodarón predlžuje QT, preukazuje nízku torsadogenickú aktivitu.

Závažná bradykardia a srdcová blokáda

Pri použití amiodarónu v kombinácii s liečbou obsahujúcou sofosbuvir (samostatne alebo v kombinácii s inými antivirotikami ako napr. daklatasvir, simeprevir alebo ledipasvir), boli pozorované prípady závažnej potenciálne život ohrozujúcej bradykardie a srdcová blokáda. Bradykardia sa vo všeobecnosti vyskytovala v priebehu niekoľkých hodín až dní po podaní, pri nedávnych prípadoch bola bradykardia najčastejšie pozorovaná do 2 týždňov od začatia liečby HCV.

Amiodarón možno u pacientov so súbežnou liečbou zahŕňajúcou sofosbuvir použiť iba v prípadoch, ak nie je tolerovaná liečba inými antiarytmikami alebo ak je takáto liečba kontraindikovaná.

Ak sa súbežné použitie amiodarónu so sofosbuvírom považuje za nevyhnutné, odporúča sa pacientov hospitalizovať na účely sledovania činnosti srdca počas prvých 48 hodín súbežného podávania a následne sa má u pacientov sledovať srdcová frekvencia ambulantne alebo prostredníctvom samosledovania každý deň aspoň počas prvých 2 týždňov liečby.

Z dôvodu dlhého polčasu amiodarónu sa má vykonať sledovanie srdca opísané vyššie aj u pacientov, ktorí v uplynulých mesiacoch prestali užívať amiodarón a majú začať liečbu obsahujúcu sofosbuvir.

Všetci pacienti užívajúci amiodarón v kombinácii s liečbou obsahujúcou sofosbuvir, majú byť upozornení na príznaky bradykardie a srdcovej blokády a má sa im odporučiť, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich tieto príznaky vyskytnú.

Primárna dysfunkcia darcovského orgánu (primary graft dysfunction, PGD) po transplantácii srdca

V retrospektívnych štúdiách bolo užívanie amiodarónu u príjemcov transplantátu pred transplantáciou srdca spojené so zvýšeným rizikom primárnej dysfunkcie darcovského orgánu (PGD).

PGD je život ohrozujúca komplikácia po transplantácii srdca, ktorá sa prejavuje ako ľavá, pravá alebo biventrikulárna dysfunkcia, vyskytujúca sa v priebehu prvých 24 hodín od transplantácie, ktorá nie je spôsobená identifikovateľnou sekundárnou príčinou (pozri časť 4.8). Ťažká PGD môže byť ireverzibilná.

U pacientov zapísaných na čakacej listine na transplantáciu srdca sa má zväžiť užívanie alternatívneho antiarytmika čo najskôr pred transplantáciou.

Poruchy funkcie pľúc

Vznik dyspnoe alebo neproduktívneho kašľa môže súvisieť s pulmonálnou toxicitou, ako je napríklad intersticiálna pneumonitída. Po intravenóznom podaní amiodarónu boli hlásené veľmi zriedkavé prípady intersticiálnej pneumonitídy. V prípade podozrenia na intersticiálnu pneumonitídu sa má vykonať RTG vyšetrenie pľúc. Pri vzniku intersticiálnej pneumonitídy (ktorá je v prípade skorého

vysadenia amiodarónu vo všeobecnosti reverzibilná), sa má liečba amiodarónom prehodnotiť a má sa zväziť podávanie kortikosteroidov (pozri časť 4.8).

Zvyčajne v období krátko po chirurgickom výkone boli veľmi zriedkavo pozorované vážne respiračné komplikácie (syndróm respiračnej tiesne u dospelých), v niektorých prípadoch fatálne; tieto stavy môžu byť dôsledkom interakcií s vysokými koncentraciami kyslíka (pozri časť 4.5 a 4.8).

Poruchy funkcie pečene (pozri časť 4.8)

Len čo sa začne amiodarón podávať a pravidelne počas liečby amiodarónom sa odporúča dôkladné vykonávanie funkčných testov pečene (aminotransferázy). Po perorálnom a intravenóznom podaní a počas prvých 24 hodín amiodarónu i.v. sa môžu vyskytnúť akútne poruchy pečene (vrátane ťažkej hepatocelulárnej insuficiencie alebo akútneho zlyhania funkcie pečene niekedy s fatálnym koncom) a chronické poruchy funkcie pečene. Ak hladina aminotransferáz presiahne trojnásobok normálnych hodnôt, má sa dávka amiodarónu znížiť, alebo sa má prerušiť podávanie lieku.

Klinické a laboratórne príznaky chronickej poruchy funkcie pečene môžu byť pri perorálnom podávaní amiodarónu minimálne (zväčšenie pečene, päťnásobok normálnych hladín aminotransferáz) a sú reverzibilné po vysadení liečby, avšak boli hlásené prípady s fatálnym koncom.

Poruchy oka (pozri časť 4.8)

V prípade nejasného alebo zhoršeného videnia sa musí okamžite urobiť kompletné oftalmologické vyšetrenie, vrátane vyšetrenia očného pozadia oftalmoskopom. Prítomnosť očnej neuropatie a/alebo zápalu očného nervu si vyžaduje ukončenie liečby amiodarónom, z dôvodu možného rizika oslepnutia.

Ťažké bulózne reakcie

Život ohrozujúce, dokonca fatálne, kožné reakcie Stevenson-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky SJS, TEN (napr. progredujúca kožná vyrážka, často spojená s pľuzgiermi alebo léziami na slizniciach), liečba amiodarónom sa musí okamžite ukončiť.

Liekové interakcie (pozri časť 4.5)

Súbežné podávanie amiodarónu a nasledujúcich liekov sa neodporúča: betablokátory, blokátory kalciových kanálov, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu (verapamil, diltiazem), stimulačné laxatíva, ktoré môžu viesť k hypokaliémii.

Opatrenia pri používaní

- Intravenózne podanie amiodarónu má byť vyhradené len pre jednotku intenzívnej starostlivosti a to pod trvalým monitorovaním (EKG, krvný tlak).
- Amiodarón i.v. sa má podávať cez centrálny venózný katéter, kedykoľvek je to možné, aby sa zabránilo vzniku kožných reakcií v mieste vpichu.
- Len s opatnosťou je možné intravenózne podávať amiodarón v prípade hypotenzie, ťažkého respiračného zlyhania, dekompenzovanej kardiomyopatie alebo ťažkého srdcového zlyhania.

Ampulky injekčného roztoku amiodarónu obsahujú benzylalkohol (20 mg/ml). Vysoké množstvá lieku sa majú používať s opatnosťou a len ak je to nevyhnutné, najmä u osôb s poruchou funkcie pečene alebo obličiek kvôli riziku akumulácie a toxicity (metabolická acidóza).

Pediatrická populácia

Benzylalkohol môže spôsobiť toxické reakcie a alergické reakcie u dojčiat a detí do 3 rokov.

Anestézia (pozri časť 4.5)

Anesteziológ má byť pred chirurgickým výkonom informovaný, že pacient používa amiodarón.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

- **Lieky indukujúce *torsade de pointes* alebo predlžujúce QT**

Lieky indukujúce torsade de pointes

Kombinácia amiodarónu s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsade de pointes* je kontraindikovaná (pozri časť 4.3). Sú to tieto lieky:

- antiarytmiká triedy IA, III (sotalol), bepridil,
- ďalšie liečivá bez antiarytmického účinku, napr. vinkamín, niektoré neuroleptiká, cisaprid, erytromycín i.v., pentamidín (v prípade parenterálneho podávania), zvyšujú riziko potenciálne smrteľných *torsade de pointes*.

Lieky predlžujúce QT

Súčasné podávanie amiodarónu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, musí byť podložené dôkladným vyhodnotením pomeru potenciálneho rizika a prínosu individuálne u každého pacienta pre vyššie riziko *torsade de pointes* (pozri časť 4.4) a pacientov je nutné monitorovať kvôli predĺženiu QT.

U pacientov užívajúcich amiodarón sa musí vylúčiť podávanie fluorochinolónov.

• **Lieky znižujúce srdcovú frekvenciu alebo spôsobujúce poruchy automaticity alebo vedenia**

Neodporúča sa kombinovaná liečba amiodarónu s týmito liekmi: betablokátory a blokátory kalciového kanála znižujúce srdcovú frekvenciu (verapamil, diltiazem) – môže dôjsť k poruchám automaticity (závažná bradykardia) a vedenia vzruchov.

• **Lieky, ktoré môžu indukovať hypokaliémiu**

Neodporúča sa kombinovaná liečba amiodarónu so stimulujúcimi laxatívami, ktoré môžu spôsobiť hypokaliémiu a následne zvýšiť riziko *torsade de pointes*; ostatné laxatíva je možné použiť.

Len s veľkou opatnosťou možno používať amiodarón v kombinácii s týmito liekmi:

- diuretiká spôsobujúce hypokaliémiu, samostatne alebo v kombinácii.
- systémové kortikosteroidy (gluko-, mineralo-), tetrakozaktid.
- amfotericín B podávaný intravenózne.

Je nutné zabrániť vzniku hypokaliémie, prípadne ju upraviť, ak už vznikla. Ďalej je potrebné monitorovať QT interval a, ak sa objaví *torsades de pointes*, nesmú sa podávať antiarytmiká, ale je potrebné zaviesť kardiostimuláciu, ďalej je možné intravenózne podať magnézium.

• **Celková anestézia (pozri časti 4.4 a 4.8)**

Boli zaznamenané potenciálne závažné komplikácie u pacientov počas celkovej anestézie: bradykardia neodpovedajúca na atropín, hypotenzia, poruchy vedenia vzruchov, znížený srdcový výdaj.

Ďalej bolo pozorovaných niekoľko veľmi zriedkavých prípadov závažných respiračných komplikácií, niekedy i s fatálnym zakončením, najčastejšie krátko po chirurgickom zákroku (syndróm akútnej respiračnej tiesne u dospelých), ktoré je možné dať do súvislosti s podávaním vysokých koncentrácií kyslíka.

Účinky Cordarone 150 mg/3 ml na iné lieky

Amiodarón a/alebo jeho metabolit desetylamiodarón inhibuje CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 a P-glykoproteín a môže zvýšiť expozíciu ich substrátov. Pre dlhý polčas amiodarónu je možné, že interakcie sa spozorujú až o niekoľko mesiacov po ukončení liečby amiodarónom.

• **Substráty p-glykoproteínu**

Amiodarón je inhibítor p-glykoproteínu. Očakáva sa, že súbežné podávanie so substrátmi p-glykoproteínu bude mať za následok zvýšenie ich expozície.

Srdcové glykozidy

Môžu sa objaviť poruchy automaticity (závažná bradykardia) a atrioventrikulárneho vedenia (synergické pôsobenie). Okrem toho je možný vzostup plazmatickej hladiny digoxínu (vzhľadom k poklesu jeho klirensu). Preto sú nutné klinické (monitorovanie príznakov toxicity), laboratórne (plazmatická hladina digoxínu) a kontroly EKG, prípadne úprava dávkovania srdcových glykozidov.

Dabigatrán

Pri súbežnom podávaní amiodarónu s dabigatránom je nutná zvýšená opatrnosť kvôli riziku krvácania. Možno bude potrebné upraviť dávku dabigatránu v súlade s údajmi schválenými pre toto liečivo.

• **CYP2C9 substráty**

Amiodarón inhibuje cytochróm P450 CYP2C9 a tým zvyšuje koncentráciu substrátov CYP2C9 ako je warfarín alebo fenytoín.

Warfarín

Podávanie warfarínu spolu s amiodarónom môže potencovať účinok perorálnych antikoagulancií a zvyšuje tak riziko krvácania. Je teda nevyhnutné častejšie monitorovať hladinu protrombínu a upraviť dávkovanie perorálneho antikoagulancia počas liečby amiodarónom i po jej ukončení.

Fenytoín

Kombinácia fenytoínu s amiodarónom môže viesť k predávkovaniu fenytoínom, s neurologickými príznakmi. Je nutné klinické sledovanie a ihneď ako sa prejavia príznaky predávkovania musí sa znížiť dávka fenytoínu; musí sa stanoviť plazmatická hladina fenytoínu.

• **CYP2D6 substráty**

Flekainid

Amiodarón inhibuje cytochróm CYP2D6 a tým zvyšuje koncentráciu flekainidu v plazme. Preto sa má dávka flekainidu upraviť.

• **CYP P450 3A4 substráty**

Súbežné podávanie amiodarónu, inhibítora CYP3A4, s nasledujúcimi liekmi, môže zvýšiť ich plazmatické koncentrácie a to môže viesť k zvýšeniu ich toxicity:

Cyklosporín: môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín cyklosporínu, preto sa musí upraviť dávka.

Fentanyl: kombinácia s amiodarónom môže zvýšiť farmakologický účinok fentanylu a zvýšiť riziko jeho toxicity.

Statíny: súbežným podávaním amiodarónu so statínmi metabolizovanými CYP3A4, ako napr. simvastatín, atorvastatín a lovastatín, sa zvyšuje riziko muskulárnej toxicity (napr. rabdomyolýza).

Keď sa statíny podávajú spolu s amiodarónom, odporúča sa používať tie statíny, ktoré sa nemetabolizujú CYP3A4.

Ostatné lieky metabolizované cytochrómom P450 3A4: lidokaín, sirolimus, takrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamín, ergotamín a kolchicín.

Účinky iných liekov na Cordarone 150 mg/3 ml

Inhibítory CYP3A4 a CYP2C8 môžu mať potenciál inhibovať metabolizmus amiodarónu a zvýšiť jeho expozíciu.

Odporúča sa vyhnúť sa užívaniu inhibítorov CYP3A4 (napr. grapefruitový džús a určité lieky) počas liečby amiodarónom.

Interakcia iných liekov s Cordarone 150 mg/3 ml (pozri časť 4.4)

Súbežné podávanie amiodarónu s liečbou obsahujúcou sofosbuvir môže viesť k závažnej symptomatickej bradykardii. Ak nemožno zabrániť súbežnému podávaniu, odporúča sa monitorovanie činnosti srdca (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Vzhľadom na účinky lieku na štítnu žľazu plodu je amiodarón v gravidite, až na výnimočné prípady, keď prínos podania preváži nad možným rizikom, kontraindikovaný.

Dojčenie

Amiodarón preniká do materského mlieka vo významných množstvách; preto je amiodarón pri laktácii kontraindikovaný.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistujú žiadne údaje, ktoré by potvrdzovali negatívny vplyv amiodarónu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky sú rozdelené podľa orgánových tried a na základe frekvencie výskytu sa delia na: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Neznáme: neutropénia, agranulocytóza

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: anafylaktický šok

Neznáme: angioneurotický edém

Poruchy endokrinného systému

Veľmi zriedkavé: syndróm neprimeraného vylučovania antidiuretického hormónu (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)

Neznáme: hypertyreóza

Psychické poruchy

Časté: znížené libido

Neznáme: delírium (vrátane zmätenosti), halucinácie

Poruchy nervového systému

Veľmi zriedkavé: benígna intrakraniálna hypertenzia (mozgový pseudotumor), bolesť hlavy

Poruchy oka

Neznáme: očná neuropatia/zápal očného nervu, ktoré môžu viesť k slepote (pozri časť 4.4)

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: obvykle stredne ťažká bradykardia

Veľmi zriedkavé: výrazná bradykardia, sínusové zastavenie, vyžadujúca si prerušenie liečby, najmä u pacientov s poruchou funkcie sínusového uzla a/alebo u starších pacientov vznik arytmie alebo zhoršenie už existujúcej arytmie, niekedy so zastavením srdca (pozri časti 4.4 a 4.5)

Neznáme: *torsade de pointes*

Poruchy ciev

Časté: pokles krvného tlaku, zvyčajne mierneho stupňa a len dočasný. Prípady výraznej hypotenzie alebo kolapsu sa zaznamenali pri predávkovaní alebo príliš rýchlom i.v. podaní

Veľmi zriedkavé: návaly horúčavy

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Veľmi zriedkavé: intersticiálna pneumonitída alebo fibróza, niekedy fatálna (pozri časť 4.4)
závažné respiračné komplikácie (akútny syndróm respiračnej tiesne u dospelých),
niekedy s fatálnym koncom (pozri časť 4.4 a 4.5)
bronchospazmus a/alebo apnoe pri ťažkej respiračnej insuficiencii a najmä
u astmatických pacientov

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi zriedkavé: nauzea

Neznáme: pankreatitída (akútna)

Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: zvyčajne stredne závažný izolovaný vzostup aminotransferáz v sére (na 1,5-
3 násobok normálnych hodnôt) na začiatku liečby. Vymizne so znížením dávky
alebo dokonca spontánne.
akútne poruchy pečene so zvýšenou sérovou hladinou aminotransferáz a/alebo
žltackou, vrátane zlyhania pečene, niekedy s fatálnym zakončením (pozri časť 4.4)

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: ekzém

Veľmi zriedkavé: potenie

Neznáme: urtikária, závažné kožné reakcie, niekedy fatálne, ako toxická epidermálna
nekrolýza (TEN), Stevenson-Johnsonov syndróm (SJS), bulózna
dermatitída, liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi
(Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms, DRESS).

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Neznáme: bolesť chrbta

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: reakcie v mieste vpichu ako sú bolesť, erytém, edém, nekróza, extravazácia,
infiltrácia, zápal, indurácia, tromboflebitída, flebitída, celulitída, infekcia
a pigmentačné zmeny

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

Neznáme: primárna dysfunkcia darcovského orgánu po transplantácii srdca (pozri časť 4.4)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné
monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili
akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nie sú dostupné informácie o predávkovaní pri i.v. podávaní. Je dostupných len málo informácií
týkajúcich sa akútneho predávkovania po p.o. podaní amiodarónu.

Zaznamenalo sa niekoľko prípadov sínusovej bradykardie, zastavenie srdca, spontánne opakovaný
výskyt komorovej tachykardie, arytmie typu *torsade de pointes*, obehové zlyhanie a poruchy pečene.
Liečba má byť symptomatická.

Ani amiodarón, ani jeho metabolity nie sú dialyzovateľné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaká, antiarytmiká, skupina III, ATC kód: C01BD01

Antiarytmické vlastnosti

- Predĺženie 3. fázy akčného potenciálu srdcového svalu, ktoré vedie k poklesu toku draslíka (III. trieda podľa Vaughanovej Williamsovej klasifikácie); toto predĺženie nie je ovplyvnené srdcovou frekvenciou.
- Zníženie sínusovej automaticity, ktoré vedie k bradykardii nereagujúcej na podanie atropínu.
- Nekompetitívna alfa- a beta-adrenergná inhibícia.
- Spomalenie sinoatriálneho, atriálneho a nodálneho vedenia, ktoré je o to výraznejšie, o čo je srdcová frekvencia rýchlejšia.
- Intraventrikulárne vedenie nie je ovplyvnené.
- Predĺženie refrakternej periódy a zníženie excitability myokardu na atriálnej, nodálnej a ventrikulárnej úrovni.
- Spomalenie vedenia a predĺženie refrakternej periódy v akcesórnych atrioventrikulárnych dráhach.

Antiischemické vlastnosti

- Mierny pokles periférneho odporu a zníženie srdcovej frekvencie vedúce k poklesu spotreby kyslíka.
- Nekompetitívna alfa- a beta- adrenergná inhibícia.
- Zvýšenie koronárneho prietoku vďaka priamemu účinku na hladké svalstvo artérií myokardu
- Zachovanie srdcového vývrhového objemu vďaka poklesu aortálneho tlaku a periférneho odporu.

Iné vlastnosti

Mierne negatívny inotropný účinok najmä po i.v. podaní.

Použitie amiodarónu pri kardiopulmonálnej resuscitácii:

Účinnosť a bezpečnosť amiodarónu podávaného i.v. ambulantným pacientom so zastavením srdca pre komorovú fibriláciu rezistentnú na elektrickú (šokovú) defibriláciu sa hodnotila v dvoch dvojito zaslepených štúdiách: ARREST štúdia (porovnanie amiodarónu s placebo) a ALIVE štúdia (porovnanie amiodarónu s lidokaínom). Primárnym cieľovým ukazovateľom obidvoch štúdií bolo prežitie pacienta do prijatia do nemocnice.

V štúdiu ARREST, z 504 zúčastnených ambulantných pacientov so zastavením srdca spôsobeným fibriláciou komôr alebo nehmataiteľnou ventrikulárnou tachykardiou rezistentnou na tri alebo viac defibrilačných šokov a adrenalín, bolo 246 pacientov randomizovaných do skupiny, kde sa podávalo 300 mg amiodarónu zriedeného v 20 ml 5 % glukózy a rýchlo injikovaného do periférnej žily a 258 pacientom bolo podané placebo. Amiodarón výrazne zvýšil šance na resuscitáciu a prijatie do nemocnice 197 (39 %) zachráneným pacientom, z ktorých 44 % pacientov bolo zo skupiny, ktorej bol podaný amiodarón a 34 % zo skupiny s placebo, $p = 0,03$. Po zohľadnení ostatných nezávislých faktorov, ktoré môžu ovplyvniť výsledky, v skupine s amiodarónom v porovnaní s placebo, bol pomer šancí prežitia po prijatí do nemocnice 1,6 (95 % interval spoľahlivosti, 1,1 až 2,4; $p = 0,02$). V skupine s amiodarónom malo v porovnaní so skupinou, kde sa podávalo placebo viac pacientov hypotenziu (59 % versus 25 %, $p = 0,04$) alebo bradykardiu (41 % versus 25 %, $p = 0,004$).

Do štúdie ALIVE bolo randomizovaných 347 pacientov s fibriláciou komôr rezistentnou na tri defibrilačné šoky, adrenalín a ďalší defibrilačný šok alebo pacienti s opakovanou fibriláciou komôr po pôvodne úspešnej defibrilácii, ktorým bol podávaný amiodarón (5 mg/kg stanovenej telesnej hmotnosti, zriedených v 30 ml 5 % glukózy) a lidokaín vs. placebo; alebo lidokaín (1,5 mg/kg s koncentráciou 10 mg/ml) a amiodarón vs. placebo; bol použitý ten istý riediaci roztok (polysorbát 80). Z 347 zaradených pacientov amiodarón výrazne zvýšil šance na resuscitáciu a prijatie do nemocnice 22,8 % pacientov v skupine s amiodarónom (41 pacientov zo 180) a 12 % pacientov v skupine s lidokaínom (20 pacientov zo 167), $p = 0,009$. Po zohľadnení ostatných faktorov, ktoré mohli ovplyvniť pravdepodobnosť prežitia, bol pomer šancí prežitia po prijatí do nemocnice u pacientov, ktorým bol podaný amiodarón v porovnaní so skupinou s lidokaínom, 2,49 (95 % interval spoľahlivosti, 1,28 až 4,85; $p = 0,007$). Medzi liečenými skupinami neboli rozdiely v počte pacientov, u ktorých bolo potrebné liečiť bradykardiu atropínom alebo dopamínom zvyšujúcim krvný tlak a v počte pacientov dostávajúcich nezaslepený lidokaín. V skupine pacientov liečených lidokaínom

bol počet pacientov, u ktorých sa po defibrilačnom šoku a po podaní počiatočnej dávky študijnej medikácie objavili asystólie výrazne vyššie (28,9 %) v porovnaní so skupinou dostávajúcou amiodarón (18,4 %), $p = 0,04$.

Nevykonal sa žiadne kontrolované štúdie v pediatrickej populácii.

V publikovaných štúdiách sa hodnotila bezpečnosť amiodarónu u 1 118 pediatrických pacientov s rôznymi arytmiami. V klinických štúdiách v pediatrickej populácii sa použilo nasledovné dávkovanie:

Intravenózne podanie:

- Nasycovacia dávka: 5 mg/kg telesnej hmotnosti počas 20 minút až 2 hodín

- Udržiavacia dávka: 10 až 15 mg/kg/deň počas niekoľkých hodín až niekoľkých dní

V prípade potreby sa môže začať súbežne s obvyklou nasycovacou dávkou perorálna liečba.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznom podaní koncentrácia amiodarónu v krvi rýchlo klesá, pretože látka preniká do tkaniva. Amiodarón dosahuje maximálny účinok 15 minút po i.v. podaní, do 4 hodín účinok klesá. Pokiaľ sa injekcia nezopakuje, látka sa postupne vylúči. Zásoby v tkanivách sa tvoria až po opakovaných injekciách alebo pri pokračovaní liečby perorálnym podávaním.

Nevykonal sa žiadne kontrolované štúdie v pediatrickej populácii. V limitovaných údajoch, ktoré boli publikované, sa v pediatrickej populácii neuvádzali žiadne rozdiely v porovnaní s dospelými.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 2-ročnej štúdii karcinogenity u potkanov spôsoboval amiodarón nárast folikulárnych nádorov štítnej žľazy (adenómov a/alebo karcinómov) u obidvoch pohlaví a pri klinicky relevantných expozíciách. Nakoľko nálezy mutagenity boli negatívne, predpokladá sa pri tomto type nádorovej indukcie skôr epigenický než genotoxický mechanizmus. U myši sa karcinómy nepozorovali, avšak pozorovala sa folikulárna hyperplázia štítnej žľazy závislá od dávky. Tieto tyroidné účinky u potkanov a myši sú pravdepodobne dôsledkom pôsobenia amiodarónu na syntézu a/alebo uvoľňovanie hormónov štítnej žľazy. Relevancia týchto zistení pre ľudí je nízka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

benzylalkohol
polysorbát 80
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Použitie zdravotníckych prístrojov alebo pomôcok obsahujúcich plastické látky ako DEHP (di-2-ethylhexylftalát) v prítomnosti amiodarónu môže spôsobiť vymývanie DEHP. Aby sa minimalizovalo riziko vystavenia pacienta účinku DEHP, konečné riedenie infúzie sa má robiť v súprave, ktorá neobsahuje DEHP (pozri časť 6.6).

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C na tmavom mieste.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky z bezfarebného skla s odlamovaním v jednom bode.

Obsah balenia: 6 ampuliek po 3 ml

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Vzhľadom na farmaceutické charakteristiky sa nemajú používať koncentrácie nižšie ako 600 mg/l. Má sa používať len 5 % glukóza.

Infúzny roztok nemiešajte s inými liekmi.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sanofi Winthrop Industrie

82 avenue Raspail

94250 Gentilly

Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13/0134/82-CS

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 16. apríla 1982

Dátum posledného predĺženia registrácie: 4. februára 2003

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2023