

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amiodaron hameln 50 mg/ml koncentrát pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml Amiodaronu hameln obsahuje amiodaroni hydrochloridum 50 mg, což odpovídá amiodaronum 46,9 mg.

Jedna ampulka s 3 ml Amiodaronu hameln obsahuje amiodaroni hydrochloridum 150 mg.

Výsledná koncentrace, která vznikne ředěním jedné ampulky Amiodaronu hameln v 250 ml glukózy 5 %, je amiodaroni hydrochloridum 0,6 mg/ml.

Pomocná látka se známým účinkem:

Tento léčivý přípravek obsahuje 22,2 mg benzylalkoholu v 1 ml.

Jedna ampulka s obsahem přípravku 3 ml obsahuje 66,6 mg benzylalkoholu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro injekční/infuzní roztok.

Čirý světle žlutý sterilní roztok.

pH 3,5-4,5

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Amiodaron-hydrochlorid je indikován pouze k léčbě těžkých poruch srdečního rytmu, které neodpovídají na jinou léčbu nebo kde jiná léčba není možná:

- atriální arytmie, včetně atriální fibrilace nebo flutteru,
- poruchy rytmu spojené s atrioventrikulárním uzlem a atrioventrikulární reentry tachykardie, např. jako projev Wolff-Parkinson-Whiteova syndromu,
- život ohrožující ventrikulární arytmie včetně přetrvávající nebo nepřetrvávající komorové tachykardie nebo epizod komorové fibrilace.

Podání Amiodaronu hameln je vhodné zejména tam, kde je nutno dosáhnout rychlé odpovědi nebo kde perorální podání není možné.

Amiodaron-hydrochlorid je možné použít před elektrickou kardioverzí.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba má být zahájena a běžně sledována pouze v nemocnici nebo pod odborným dohledem.

Amiodaron-hydrochlorid je možné používat jen v případě, že je dostupné vybavení pro sledování srdeční činnosti, defibrilaci a kardiostimulaci.

V případě, že je to vhodné, má být pacientovi před léčbou proveden test na funkci štítné žlázy.

Dávkování

Obvyklá doporučená dávka je 5 mg/kg tělesné hmotnosti podána v intravenózní infuzi v rozmezí 20 minut až 2 hodin. Infuze se podává jako zředěný roztok v 250 ml glukózy 5 %. Infuzi je možné opakovat až do dávky 1 200 mg (přibližně 15 mg/kg tělesné hmotnosti) v maximálně 500 ml glukózy 5 % během 24 hodin. Rychlost podávání je třeba stanovit na základě terapeutické odpovědi pacienta (viz bod 4.4).

V závažných klinických případech po uvážení lékaře může být přípravek podán jako pomalá intravenózní injekce v dávce 150-300 mg v 10-20 ml glukózy 5 % během 3 minut. Toto podání se nemá opakovat po dobu nejméně 15 minut. Pacient, kterému se amiodaron-hydrochlorid takto podává, musí být pečlivě sledován, např. na jednotce intenzivní péče (viz bod 4.4).

Přechod z intravenózní léčby na léčbu perorální

Jakmile se dosáhne potřebná odpověď na léčbu, může se zahájit perorální léčba nasycovací dávkou (tj. 200 mg třikrát denně). Léčivá látka amiodaron-hydrochlorid se má postupně vysadit.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost amiodaronu u dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. Dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2. Vzhledem k přítomnosti benzylalkoholu je intravenózní podávání přípravku Amiodaron hameln kontraindikováno u novorozenců (viz bod 4.3) a má být používán s opatrností u kojenců a dětí do 3 let (viz bod 4.4).

Starší pacienti

Stejně jako u všech pacientů je důležité použít nejmenší možnou dávku. I když nejsou záznamy o potřebě úpravy dávkování pro tuto skupinu pacientů, mohou být při použití příliš vysoké dávky náchylnější na vznik bradykardie a poruch vedení. Speciální pozornost se má věnovat monitorování funkce štítné žlázy (viz body 4.3, 4.4 a 4.8).

Kardiopulmonální resuscitace

Doporučená dávka při ventrikulární fibrilaci/ventrikulární tachykardii bez tepu rezistentní na defibrilaci je 300 mg (nebo 5 mg/kg tělesné hmotnosti) amiodaronu zředěného v 20 ml glukózy 5 % podána rychlou i.v. injekcí. Při přetrvávající komorové fibrilaci je možno zvážit podání dalších 150 mg i.v. (nebo 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti).

Informace o inkompatibilitě, viz bod 6.2.

Porucha funkce jater a ledvin

I když není stanovena potřeba úpravy dávkování u pacientů s poruchami funkce ledvin nebo jater v průběhu perorální chronické léčby amiodaronem, u starších pacientů je nutné důkladné monitorování, např. na jednotce intenzivní péče.

Způsob podání

Intravenózní podání.

Infuzní podání:

Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jód nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1. (Jedna ampulka obsahuje přibližně 56 mg jódu.)
- Vzhledem na přítomnost benzylalkoholu je intravenózní podání přípravku Amiodaron hameln kontraindikováno u novorozenců.

- Těžká respirační nedostatečnost, oběhové selhání nebo těžká arteriální hypotenze. Hypotenze, srdeční selhání a kardiomyopatie jsou také kontraindikovány, když se Amiodaron hameln podává jako bolus injekce.
- Porucha funkce štítné žlázy, i v anamnéze (viz body 4.2 a 4.4).
- Sinusová bradykardie, sinoatriální blok a sick sinus syndrom (riziko sinusové zástavy) u pacientů bez kardiostimulátoru. U pacientů s těžkými poruchami vedení (atrioventrikulární blok vyššího stupně, bi- alebo tri-fascikulární poruchy vedení) nebo s onemocněním sinusových uzlin se musí amiodaron používat jen na specializovaných pracovištích a při zabezpečené možnosti kardiostimulace.
- Současná léčba s léky, které mohou prodloužit QT interval (viz bod 4.5).
- Těhotenství a kojení, použití je možné jen ve výjimečných, život ohrožujících případech (viz bod 4.1, 4.4 a 4.6).

Žádná z výše uvedených kontraindikací se nevztahuje na použití amiodaron-hydrochloridu při kardiopulmonální resuscitaci s fibrilací komor rezistentní na elektrickou defibrilaci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Obsahuje benzylalkohol (22,2 mg/ml).

Benzylalkohol může způsobit toxické a alergické reakce.

Není známo, jaké nejmenší množství benzylalkoholu může způsobit toxickou reakci, zvýšené riziko je z důvodu kumulace u malých dětí.

Podání léčivých přípravků s obsahem benzylalkoholu novorozencům nebo předčasně narozeným dětem bylo spojeno se závažnými nežádoucími účinky a úmrtím novorozenců („gasping syndrom“) (symptomy zahrnují náhlý nástup syndromu respirační tísně, hypotenzi, bradykardii a oběhový kolaps). Tento léčivý přípravek je kontraindikován u novorozenců (viz bod 4.3) a má být používán s opatrností u kojenců a malých dětí do 3 let věku (viz bod 4.2).

Protože benzylalkohol prostupuje placentou, v těhotenství se tento léčivý přípravek má používat s opatrností (viz body 4.3 a 4.6).

Velké objemy benzylalkoholu se musí podávat s opatrností a pouze pokud je to nezbytné, zejména v případě, že pacient má poruchu funkce ledvin nebo jater, protože existuje riziko kumulace a toxické reakce (metabolická acidóza).

Způsob podání:

Amiodaron-hydrochlorid se má podávat jen na specializovaných pracovištích za neustálého monitorování (EKG a krevního tlaku).

Intravenózní infuze se upřednostňuje před intravenózní bolus injekcí vzhledem na hemodynamický účinek, který někdy souvisí s rychle podanou injekcí (viz bod 4.8). V důsledku příliš rychlého podání injekce nebo předávkování se může náhle objevit oběhové selhání (u některých pacientů s bradykardií může být vhodné podání atropinu). Opakované nebo kontinuální podání infuze do periferní žíly může způsobit reakci v místě vpichu (viz bod 4.8). Jestli se předpokládá opakované nebo kontinuální podání, doporučuje se podání centrálním žilním katétrem.

Amiodaron se nesmí mísit s jinými přípravky ve stejné stříkačce a nesmí se podávat s jinými přípravky stejným katétrem. Pokud je nutno v terapii amiodaronem pokračovat, je třeba přejít na intravenózní infuzi (viz bod 4.2).

Při infuzním podání může amiodaron-hydrochlorid zmenšit velikost kapky, co může vyžadovat úpravu rychlosti infuze.

Anestézie (viz bod 4.5): Před chirurgickým zákrokem má být anesteziolog upozorněn, že pacient používá amiodaron.

Byly obdrženy zprávy o krystalizaci pro Amiodaron hameln 50 mg/ml koncentrát pro injekční/infuzní roztok:

- Před podáním zkontrolujte každou ampuli a zkontrolujte, zda neobsahuje krystaly. Roztok se má použít pouze v případě, že je čirý, bez částic a nádoba je nepoškozená a neporušená.
- Zvažte použití in-line filtrů jako dalšího preventivního opatření.

Srdeční poruchy

Opatrnost je potřebná u pacientů s hypotenzí, dekompenzovanou kardiomyopatií a v případě závažného selhání srdce (viz bod 4.3).

Amiodaron má mírný pro-arytmický účinek. 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 účinek se obecně u amiodaronu objevuje 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.

Příliš vysoké dávky mohou vyvolávat závažnou bradykardii a poruchy vedení s výskytem idioventrikulárního rytmu a to zejména u starších pacientů a u pacientů léčených srdečními glykosidy. Za těchto okolností je vhodné léčbu amiodaron-hydrochloridem ukončit. V případě potřeby je možné podat betablokátory nebo glukagon. Vzhledem na dlouhý poločas rozpadu amiodaronu je nutné, v případě závažné a symptomatické bradykardie, zvážit zavedení kardiostimulátoru.

Farmakologický účinek amiodaronu zahrnuje změny v EKG: prodloužení QT intervalu (související s prodlouženou repolarizací) s možným vznikem U-vln a deformovaných T-vln. Tyto změny nejsou odrazem toxicity.

Závažná bradykardie a srdeční blokáda po podání sofosbuviru

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 i 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 PGD.

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 identifikovatelná druhotná příčina (viz bod 4.8). Závažná PGD může být ireverzibilní.

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

Celková anestezie:

U pacientů podstupujících celkovou anestezii nebo léčbu kyslíkem ve vysoké koncentraci je potřebná opatrnost. U pacientů, kterým byl amiodaron podáván spolu s probíhající anestézií, byly hlášeny potenciálně závažné komplikace: bradykardie neodpovídající na atropin, hypotenze, poruchy vedení vzruchů, snížený srdeční výdej (viz bod 4.5).

Endokrinní poruchy (viz bod 4.8):

Při podání amiodaron může vyvolat vznik hypertyreózy a to hlavně u pacientů s anamnézou poruchy štítné žlázy nebo u pacientů, kteří právě užívají nebo v minulosti užívali amiodaron perorálně. V případě podezření na poruchu štítné žlázy musí být stanovena hladina ultra-senzitivního thyroïd-stimulačního hormonu (usTSH- ultrasensitive thyroïd-stimulating hormone) v séru. V případě, že je to vhodné, má být pacientovi před léčbou proveden test na funkci štítné žlázy.

Amiodaron obsahuje jód a ten může při testech interferovat s vychytáváním radioaktivního jódu. Testy na funkci štítné žlázy (volný T₃, volný T₄, usTSH) jsou však i přes to interpretovatelné. Amiodaron inhibuje periferní konverzi thyroxinu (T₄) na trijódtyronin (T₃) a může způsobit izolaci biochemických změn (zvýšení hladiny volného T₄ v séru, mírně snížené nebo dokonce normální sérové hladiny volného T₃) u klinicky euthyroidních pacientů. V případě, že nejsou přítomné další klinické nebo biologické (usTSH) příznaky onemocnění štítné žlázy, není v takových případech žádný důvod na přerušení léčby amiodaronem.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy (viz bod 4.8)

Nástup dyspnoe a neproduktivního kašle může souviset s plicní toxicitou jakou je například intersticiální pneumonitida. Byly hlášeny velmi vzácné případy intersticiální pneumonitidy po podání i.v. amiodaronu. V případě podezření na tuto diagnózu má být proveden RTG hrudníku. Při intersticiální pneumonitidě (která je v případě včasného vysazení amiodaronu ve všeobecnosti reverzibilní) má být léčba amiodaronem přehodnocena, a má se zvážit podání kortikosteroidů (viz bod 4.8). Klinické příznaky obvykle ustoupí během několika týdnů a jsou následované pomaleji se upravujícími rentgenovými nálezy a úpravou plicních funkcí. U některých pacientů může dojít k zhoršení příznaků i přes vysazení amiodaron-hydrochloridu. Byly hlášeny fatální případy plicní toxicity.

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

Poruchy jater a žlučových cest (viz bod 4.8)

Po intravenózním podání amiodaronu se během prvních 24 hodin může vyskytnout akutní postižení jater, někdy fatální. Doporučuje se důkladné sledování jaterních testů (aminotransferázy), jakmile je zahájena léčba amiodaronem.

Závažné bulózní reakce

Život ohrožující nebo dokonce fatální kožní reakce: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.8). Při výskytu příznaků nebo známek SJS, TEN (např. progresivní kožní vyrážka často s puchýři nebo lézemi na sliznicích) má být léčba amiodaronem okamžitě přerušena.

Poruchy oka (viz bod 4.8)

Pokud dojde k rozmazanému nebo zhoršenému vidění, má být neprodleně provedeno kompletní oftalmologické vyšetření včetně fundoskopie. Přítomnost neuropatie zrakového nervu a/nebo optické neuritidy si z důvodu možného rizika oslepnutí vyžaduje ukončení léčby amiodaronem.

Lékové interakce (viz bod 4.5)

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

V případě hypokalemie je třeba provést nápravná opatření a monitorovat QT interval. V případě torsade de pointes nesmějí být podána antiarytmika, může se zahájit komorová stimulace a intravenózně podat hořčík.

Zvýšené plazmatické hladiny flekainidu byly hlášené při současném podávání amiodaronu. Dávka flekainidu se má snížit odpovídajícím způsobem a pacient má být pečlivě monitorován.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčiva, které vyvolávají torsade de pointes nebo prodlužují QT interval

Mezi důležitá léčiva, která interagují s amiodaronem, patří warfarin, digoxin, fenytoin a jakékoliv léčiva, které prodlužují QT interval.

Současná léčba s následujícími léčivy, které prodlužují QT interval, je kontraindikována (viz bod 4.3) kvůli zvýšenému riziku vzniku torsade de pointes, například:

- antiarytmika třídy Ia - např. chinidin, prokainamid, disopyramid;
- antiarytmika třídy III - např. sotalol, bretylium;
- intravenózní erythromycin, injekční kotrimoxazol nebo pentamidin;
- některé antipsychotika - např. chlorpromazin, thioridazin, flufenazin, pimozid, haloperidol, amisulpirid a sertindol;
- lithium a tricyklické antidepresiva - např. doxepin, maprotilin, amitriptylin;
- některé antihistaminika - např. terfenadin, astemizol, mizolastin;
- antimalarika - např. chinin, meflochin, chlorochin, halofantrin;
- moxifloxacin.

Fluorochinolony

U pacientů používajících amiodaron s flourochinolony bylo zřídka hlášené prodloužení QTc intervalu s nebo bez torsade de pointes. Je potřebné se vyhnout současnému používání amiodaronu s flourochinolony (současné užívání s moxifloxacinem je kontraindikované, viz výše).

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

Kombinovaná léčba s těmito léčivy není doporučena:

- Beta-blokátory a některé blokátory kalciového kanálu snižující tepovou frekvenci (diltiazem, verapamil) - může dojít k zesílení negativních chronotropních vplyvů a ke zpomalení vedení.
- Sofosbuvir: 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).
- Stimulující laxativa, která mohou způsobit hypokalemii a tedy riziko torsade de pointes. Ostatní laxativa používat lze.

Kombinovaná léčba s následujícími léčivy, které mohou také způsobit hypokalemii a/nebo hypomagnezemii, má být zvažena s opatrností:

- diuretika,
- systémové kortikosteroidy,
- tetrakosaktid,
- amfotericin B podávaný intravenózně.

Celková anestezie

U pacientů, kterým byl amiodaron podáván spolu s probíhající anestézií, byly hlášeny potenciálně závažné komplikace: bradykardie neodpovídající na atropin, hypotenze, poruchy vedení vzruchů, snížený srdeční výdej (viz bod 4.4).

Ve velmi vzácných případech byly pozorovány závažné, někdy fatální, respirační komplikace (syndrom akutní respirační tísně dospělých) obvykle v období bezprostředně následujícím po chirurgickém výkonu. Mohou vyplývat z možné interakce s kyslíkem ve vysoké koncentraci (viz bod 4.4).

Působení amiodaron hydrochloridu na ostatní léčiva

Amiodaron a/nebo jeho metabolit desetylamiodaron inhibují CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 a glykoprotein-P a mohou zvýšit vystavení expozici jejich substrátům.

Vzhledem k dlouhému poločasů 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.

Digoxin

U pacientů užívajících digoxin, kterým je podán amiodaron-hydrochlorid, se mohou zvýšit plazmatické hladiny digoxinu a mohou se objevit s tím související projevy a příznaky, jako jsou poruchy automacie (závažná bradykardie), synergické působení na srdeční frekvenci a atrioventrikulární vedení. Doporučuje se klinické a laboratorní monitorování pacienta a kontrola EKG ohledně známek srdeční glykosidové toxicity a dávka digoxinu se má snížit na polovinu.

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 CYP 2C9

Amiodaron zvyšuje plazmatické koncentrace substrátů CYP 2C9, jako jsou perorální antikoagulantia (warfarin) a fenytoin, inhibicí cytochromu P450 2C9.

Warfarin

Dávky warfarinu se mají adekvátně snížit. Doporučuje se častější monitorování protrombinového času během léčby amiodaronem i po jeho vysazení.

Fenytoin

Jakmile se objeví příznaky předávkování, dávka fenytoinu se má snížit a je zapotřebí monitorovat plazmatické hladiny fenytoinu.

CYP 2D6 substráty

Flekainid

Vzhledem k tomu, že je flekainid metabolizován hlavně prostřednictvím CYP 2D6, může amiodaron inhibicí tohoto izoenzymu zvýšit plazmatickou koncentraci flekainidu. Proto se doporučuje dávku flekainidu snížit o 50 % a pozorně sledovat, jestli se u pacienta neobjeví nežádoucí účinky. V takovém případě se důrazně doporučuje monitorování plazmatické hladiny flekainidu.

CYP P450 3A4 substráty

Společné podávání těchto léčiv s amiodaronem, inhibitorem CYP 3A4, může vést ke zvýšení jejich plazmatické koncentrace a tím k možnému zvýšení jejich toxicity:

- Cyklosporin: může dojít až ke 2násobnému zvýšení plazmatické hladiny cyklosporinu. Udržení plazmatické hladiny cyklosporinu v terapeutickém rozmezí může vyžadovat snížení dávky cyklosporinu.
- Statiny: kombinací amiodaronu se statiny metabolizovanými CYP 3A4, jako jsou simvastatin, atorvastatin a lovastatin, se zvyšuje riziko svalové toxicity (např. rhabdomyolýza). Pokud je podáván amiodaron, doporučuje se používat statiny nemetabolizované CYP 3A4.
- Jiné léčiva metabolizovaná CYP P450 3A4: lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin, kolchicin.

Interakce se substráty ostatních izoenzymů CYP 450

In vitro studie ukazují, že amiodaron má prostřednictvím svého hlavního metabolitu potenciál inhibovat také CYP 1A2, CYP 2C19 a CYP 2D6. Proto se očekává při současném užívání s amiodaronem zvýšení plazmatické koncentrace léčivých látek, kterých metabolismus závisí od CYP 1A2, CYP 2C19 a CYP 2D6.

Působení ostatních přípravků na amiodaron-hydrochlorid

Inhibitory CYP 3A4 a CYP 2C8 mohou být potenciálně schopny inhibovat metabolismus amiodaronu a zvyšovat jeho expozici. Doporučuje se vyhnout se užívání inhibitorů CYP 3A4 (grapefruitový džus a některé léčivé přípravky) během léčby amiodaronem. Grapefruitový džus inhibuje cytochrom P450 3A4 a tím může zvýšit plazmatickou hladinu amiodaronu. Během perorálního užívání amiodaronu je vhodné vyhnout se grapefruitovému džusu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici je jen omezené množství údajů o použití u těhotných žen. Amiodaron a N-desmethylamiodaron prostupují přes placentární bariéru a u dítěte dosahují 10-25 % plazmatické koncentrace matky. Mezi nejčastější komplikace patří zhoršený růst, předčasný porod a zhoršená funkce štítné žlázy u novorozenců. Přibližně u 10 % novorozenců byla pozorována hypotyreóza, bradykardie a prodloužení QT intervalu. V ojedinělých případech byla zaznamenána zvětšená štítná žláza nebo srdcový šelest. Míra malformace se jeví být nezměněná. Avšak je potřebné myslet na možnost poškození srdce. Z těchto důvodů se nesmí amiodaron použít v průběhu těhotenství až na případ, kdy riziko opakujících se život ohrožujících arytmií reálně převažuje nad možným nebezpečím pro plod. Vzhledem na dlouhý poločas rozpadu amiodaronu ženy v reprodukčním věku mají plánovat otěhotnění minimálně půl roku po ukončení léčby, aby se zabránilo expozici na embryo/plod v počátcích těhotenství.

Kojení

Byl prokázán přestup účinné látky a jejího metabolitu do lidského mateřského mléka. Pokud je léčba amiodaronem v období kojení nevyhnutná nebo pokud byl amiodaron podán během těhotenství, kojení se má ukončit. Použití je přípustné pouze při zvláštních život ohrožujících okolnostech, jak je uvedeno v bodech 4.1, 4.3 a 4.4.

Fertilita

U pacientů mužského pohlaví byly po dlouhodobé léčbě zjištěné zvýšené sérové hladiny luteinizačního hormonu (LH) a folikuly stimulujícího hormonu (FSH) naznačující poruchu testikulární funkce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Amiodaron-hydrochlorid může mít vliv na schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky hlášené ve spojitosti s intravenózním podáním amiodaron-hydrochloridu jsou flebitida po infúzi, bradykardie a hypotenze.

Tabulka 1: Frekvence nežádoucích účinků

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥ 1/100 až < 1/10) | Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100) | Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) | Velmi vzácné (< 1/10 000) | Není známo (z dostupných údajů nelze určit) |
|--|--|-------------------------------------|---|--|---|--|
| <u>Poruchy krve a lymfatického systému</u> | | | | | | - U pacientů užívajících amiodaron se vyskytly náhodné nálezy granulomů kostní dřene. Klinický význam není znám. - Neutropenie -Agranulocytóza |
| <u>Poruchy imunitního systému</u> | | | | | - Anafylaktický šok. | Angioneurotický edém (Quinckeho edém) |
| <u>Endokrinní poruchy</u> | | | | | Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH). | - Hypertyreóza, někdy s fatálním koncem (viz bod 4.4). - Hypotyreóza. |
| <u>Psychiatrické poruchy</u> | | Snížené libido | | | | - Delirium (včetně zmatenosti). - Halucinace |
| <u>Poruchy nervového systému</u> | | Extrapyramidový třes. | Periferní senzomotorická neuropatie a/nebo myopatie, obvykle reverzibilní po vysazení léčivého přípravku. | | - Benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri). - Bolest hlavy. | |
| <u>Poruchy oka</u> | U téměř všech pacientů se nacházejí mikrodepozity na povrchu rohovky obvykle omezené na oblast pod čočkou. Mohou být spojené s barevnými skvrnami v oslnivém světle nebo s rozmazaným viděním. | | | | | Neuropatie zrakového nervu/optická neuritida, které mohou vést k rozvoji slepoty (viz bod 4.4). |

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥ 1/100 až < 1/10) | Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100) | Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) | Velmi vzácné (< 1/10 000) | Není známo (z dostupných údajů nelze určit) |
|---|--|--|-----------------------------------|----------------------------------|--|---|
| | Obvykle vymizí po 6-12 měsících od ukončení léčby amiodaron-hydrochloride m. | | | | | |
| <u>Srdeční poruchy</u> | | Na dávce závislá bradykardie. | | | - Závažná bradykardie (v případě poruchy funkce sinusového uzlu a u starších pacientů) nebo (vzácněji) sinusová zástava: může vyžadovat přerušení léčby. - Začátek nebo zhoršení arytmií, někdy následovaných srdeční zástavou (viz také body 4.4 a 4.5). - Poruchy vedení vzruchu (sinoatriální blok, AV blok). | Torsade de pointes (viz bod 4.4). |
| <u>Cévní poruchy</u> | | Hypotenze a zvýšená srdeční frekvence ihned po injekci, obvykle středně závažného charakteru a jen přechodně. Případy závažné hypotenze nebo šoku byly hlášeny po předávkování nebo po příliš rychlém podání (bolusová injekce). | | | Návaly horka. | |
| <u>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</u> | | | | | - Intersticiální pneumonitida nebo fibróza, někdy fatální | |

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥ 1/100 až < 1/10) | Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100) | Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) | Velmi vzácné (< 1/10 000) | Není známo (z dostupných údajů nelze určit) |
|---------------------------------------|----------------------|---------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---|--|
| | | | | | (viz bod 4.4). - Syndrom akutní respirační tísně u dospělých, někdy fatální. - Bronchospasmu s a/nebo apnoe u pacientů se závažnými respiračními problémy, zvláště u astmatických pacientů. | |
| <u>Gastrointestinální poruchy</u> | | | | | Nauzea. | Pankreatitida (akutní). |
| <u>Poruchy jater a žlučových cest</u> | | | | | - Mírné až středně závažné zvýšení hladin sérových aminotransferáz (1,5x až 3x nad normální rozsah hodnot) objevující se na začátku léčby, které je obvykle přechodné a návrat k normě nastává spontánně po snížení dávky. - Akutní porucha funkce jater s vysokými hladinami sérových aminotransferáz a/nebo žloutenkou, včetně jaterního selhání, někdy fatálního (viz bod 4.4). | |
| <u>Poruchy kůže a podkožní tkáně</u> | | Ekzém. | | | Pocení. | - Kopřivka. - Závažné kožní reakce jako toxická epidermální nekrolýza (TEN)/Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), bulózní dermatitida, léková reakce |

| Třídy orgánových systémů | Velmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥ 1/100 až < 1/10) | Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100) | Vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000) | Velmi vzácné (< 1/10 000) | Není známo (z dostupných údajů nelze určit) |
|---|----------------------|--|-----------------------------------|---|---------------------------|--|
| | | | | | | s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). |
| <u>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</u> | | | | | | Bolest zad. |
| <u>Poruchy reprodukčního systému a prsu</u> | | | | | | Snížení libida |
| <u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u> | | Bolest, erytém, edém, nekróza, extravazace, infiltrace, zánět, zatvrdnutí, tromboflebitida a flebitida, celulitida, infekce, změna pigmentace v místě podání injekce nebo infuze.. | | Pomocná látka benzylalkohol může způsobit hypersenzitivní reakci. | | |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | | | | | | Primární dysfunkce štěpu po transplantaci srdce (viz bod 4.4). |

Bylo hlášeno několik vzácných případů s různým klinickým průběhem naznačující hypersenzitivitu vaskulitida, snížená funkce ledvin se zvýšenou hladinou kreatininu, trombocytopenie, anafylaxe.

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.

V případě akutního předávkování nebo příliš rychlého intravenózního podání lze pozorovat: nauzeu, zvracení, zácpu, pocení, bradykardii a prodloužený QT interval. Po těžkém předávkování se očekává

nástup hypotenze, srdeční blokády a torsade de pointes. Ve výjimečných případech se může vyskytnout hypertyreóza.

Při těžkém předávkování se musí dlouhodobě monitorovat EKG. Má se zvážit zahájení léčby na jednotce intenzivní péče. Hypotenzi je možné léčit infuzními tekutinami a vazopresory. Může být indikována léčba alfa- nebo beta-adrenergními látkami nebo dočasná stimulace. Je nutné se vyhnout podání antiarytmik třídy Ia a III, protože jsou spojované s prodloužením QT intervalu a vyvoláním torsade de pointes. Další léčba má být podporná a symptomatická.

Amiodaron ani jeho metabolity nejsou dialyzovatelné.

Vzhledem na farmakokinetiku amiodaronu se doporučuje odpovídající dlouhodobý dohled nad pacientem, zejména funkci srdce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaka, antiarytmika, III. třída
ATC kód: C01BD01

Amiodaron je di-jódovaný derivát benzofuranu a je zařazen do III. třídy antiarytmických látek vzhledem na schopnost zvýšit akční potenciál srdce v atriálních ventrikulárních myocytech prostřednictvím inhibice kardiálních K^+ kanálů (zejména rychlé složky opožděného usměřovače K^+ kanálu, IKr). To způsobuje prodloužení refrakterní periody akčního potenciálu vedoucího k depresi ektopických a re-vstupních arytmii a k prodloužení QTc intervalu v EKG. Amiodaron navíc inhibuje také kardiální Na^+ kanály (účinek antiarytmik třídy I) a Ca^{2+} kanály (účinek antiarytmik třídy IV). Tyto účinky mohou vést k zpomalení vedení přes sinoatriální a atrioventrikulární uzly.

Taky se zdá, že po dobu dlouhodobého podávání amiodaron inhibuje v kardiálních myocytech výměny přes iontové kanály z endoplazmatického retikula na plazmatickou membránu a tyto účinky mohou také přispívat ke kardiálním elektrofyziologickým účinkům amiodaronu.

Mimo to je amiodaron nekompetitivní antagonist beta- a alfa-adrenergních receptorů a proto má hemodynamické účinky jako jsou: dilatace koronárních artérií a periferní vazodilatace vedoucí k systémovému snížení krevního tlaku. Negativně inotropní, negativně chronotropní a negativně dromotropní účinky se zdají být způsobené beta-adrenergním účinkem amiodaronu.

Některé účinky amiodaronu jsou stejné jako při hypertyreóze, což může být způsobené inhibicí syntézy hormonů štítné žlázy. Amiodaron je silným inhibítozem aktivity jodtyronin-5'-monodeiodinázy (hlavní enzym konvertující T4-T3). U potkanů se pozorovalo zvýšení sérového hormonu stimulujícího štítnou žlázu (TSH), tyroxinu (T4) a reverzního trijodtyroninu (rT3) a pozoroval se pokles sérového trijodtyroninu (T3) v důsledku inhibice dejodace T4 na T3. Tyto antityroidní účinky amiodaronu mohou přispívat k jeho elektrofyziologickému působení na srdce.

Hlavní metabolit N-desetylamiodaron má podobné účinky na srdcovou elektrofyziologii jako mateřská sloučenina.

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 cílovým parametrem obou studií bylo přežití v době přijetí do nemocnice.

Do studie ARREST bylo zařazeno 504 pacientů se srdeční zástavou mimo nemocnici způsobenou ventrikulární fibrilací nebo hemodynamicky závažnou komorovou tachykardií rezistentní na tři nebo více defibrilací a adrenalin, kterým bylo podáno 300 mg amiodaronu zředěného 20 ml glukózy 5 % rychlou injekcí do periferní žíly (246 pacientů) nebo placebo (258 pacientů). Ze 197 pacientů (39 %),

kteří přežili přesun do nemocnice, amiodaron významně zvýšil šance na resuscitaci a hospitalizaci: 44 % v amiodaronové skupině oproti 34 % v placebové skupině ($p=0,03$). 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 %, $p=0,04$) a bradykardii (41 % vs. 25 %, $p=0,004$).

Do studie ALIVE bylo zařazeno 347 pacientů s ventrikulární 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 skupiny amiodaronové, kde byl amiodaron podán v dávce 5 mg/kg a do skupiny lidokainové (1,5 mg/kg). 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, $p=0,007$). 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 léčivých látek (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 dávky:

Perorální podání

- úvodní dávka: 10 až 20 mg/kg/den v průběhu 7 až 10 dní (nebo, vyjádřené na metr čtvereční, 500 mg/m²/den)
- udržovací dávka: má být použita nejmenší možná dávka, nastavená podle individuální odpovědi. Může být v rozmezí 5 až 10 mg/kg/den (nebo, vyjádřené na metr čtvereční, 250 mg/m²/den)

Intravenózní podání

- 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

Amiodaron má pomalou eliminační rychlost a výraznou afinitu ke tkáním. Absorpce léčivé látky amiodaron-hydrochlorid z gastrointestinálního traktu po perorálním podání je 50 %. Po jednorázové dávce se plazmatické hladiny dosáhne po 3 až 7 hodinách. Pro terapeutickou účinnost amiodaronu je nutná jeho akumulace v tkáních myokardu. Terapeutické účinky se mohou očekávat v rozmezí několika dní až dvou týdnů v závislosti od úvodní dávky.

Intravenózní podání

Maximální účinek se dosáhne 15 minut po i.v. podání. Po tomto čase látka proniká do tkáně a během 4 hodin rychle klesá koncentrace v plazmě.

Pro dosažení nasycovací dávky v tkáni musí léčba pokračovat intravenózně nebo perorálně.

V průběhu saturace se amiodaron částečně kumuluje v tukové tkáni a rovnovážný stav se dosáhne v průběhu jednoho až několika měsíců.

Vzhledem na tyto vlastnosti se má podat doporučená nasycovací dávka, aby se dosáhlo rychlé nasycení tkáně, co je předpokladem terapeutické účinnosti.

Amiodaron-hydrochlorid má dlouhý poločas rozpadu, který se liší v rozmezí 20 až 100 dní.

Hlavní cesta eliminace je přes játra a žluč. 10 % látky se vylučuje renálně. Vzhledem na nízkou renální eliminaci se pacientům s renální insuficiencí mohou podávat obvyklé dávky.

Po ukončení léčby se amiodaron vylučuje ještě několik měsíců.

Pediatrická populace

Kontrolované pediatrické studie nebyly provedeny.

Podle omezených publikovaných údajů pro pediatrickou populaci nejsou uváděny žádné rozdíly v porovnání s dospělými.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích chronické toxicity amiodaron způsobil poškození plic (fibróza, fosfolipidoza; u křečků, potkanů a psů). Zdá se, že plicní toxicita je výsledkem tvorby radikálů a narušení produkce buňkové energie. Navíc amiodaron způsobil poškození jater u potkanů. V rámci genotoxicity se vykonal Amesův test *in vitro* a molekulární test myší kostní dřeně *in vivo*. Obě dvě studie přinesly negativní výsledky.

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 myší byl pozorován pouze na dávce závislý vznik folikulární hyperplazie štítné žlázy, avšak nikoli vznik karcinomů. Tento vliv amiodaronu na štítnou žlázu potkanů a myší 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

polysorbát 80 (E433)

benzylalkohol

voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Amiodaron-hydrochlorid je nekompatibilní s fyziologickým roztokem a může se podávat pouze s roztokem glukózy 5 %.

Použití medicínských zařízení a přístrojů obsahujících změkčovadlo DEHP (dioktyl-ftalát) v přítomnosti amiodaronu může způsobit vyluhování DEHP. Aby se zabránilo vystavení pacientů účinkům DEHP, zředěný roztok amiodaronu pro infuzi se má aplikovat soupravou neobsahující DEHP, jako jsou polyolefinové (PE, PP) nebo skleněné soustavy. Žádné jiné látky se nesmí přidávat do infúzí amiodaronu.

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

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené ampule: 2 roky

Připravené roztoky:

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla stanovena na dobu 24 hodin při 25 °C. Z mikrobiologického hlediska se má léčivý přípravek použít okamžitě. Pokud se nepoužije okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím jsou odpovědností uživatele a normálně by neměly trvat déle než 24 hodin při teplotě 2 až 8 °C, pokud nebylo zředění provedeno v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem.

Uchovávejte ampulky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jedna krabička obsahuje 5 ml ampulky z bezbarvého skla třídy I s 3 ml sterilního koncentrátu.

Velikost balení:

5 nebo 10 x 5 ml ampulka

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Byly obdrženy zprávy o krystalizaci pro Amiodaron hameln 50 mg/ml koncentrát pro injekční/infuzní roztok. Před použitím je potřeba u sterilního koncentrátu vizuálně zkontrolovat průzračnost, přítomnost viditelných částic, změny barvy a neporušenost obalu. Roztok se může použít, pouze když je čirý, bez částic a nádoba je nepoškozená a neporušená. Zvažte použití in-line filtrů jako dalšího preventivního opatření.

Před podáním se má Amiodaron hameln naředit podle pokynů s glukózou 5 %. Výsledná koncentrace, která podle doporučení vznikne ředěním jedné ampulky přípravku Amiodaron hameln s 250 ml glukózy 5 %, je amiodaron-hydrochlorid 0,6 mg/ml.

Podává se 5 mg na 1 kg tělesné hmotnosti v 250 ml glukózy 5 % po dobu alespoň 20 minut až 2 hodin. Vzhledem ke stabilitě roztoku se nesmí použít koncentrace nižší než 300 mg na 500 ml a do infuzního roztoku se nesmí přidávat jiné léčivé přípravky (viz bod 4.2).

Pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Německo

8. REGISTRACNÍ ČÍSLO

13/246/17-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 2. 2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 5. 2022