

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amiodaron hameln 20 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje amiodaroni hydrochloridum 20 mg, což odpovídá amiodaronum 18,9 mg.

Jedna injekční lahvička s 50 ml roztoku obsahuje amiodaroni hydrochloridum 1000 mg, což odpovídá amiodaronum 946,54 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok

Čirý, slabě zelenožlutý roztok bez viditelných částic.

pH 2,8 - 3,6

Osmolalita 270-310 mosmol/kg

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Amiodaron-hydrochlorid je indikován k léčbě těžkých poruch srdečního rytmu u dospělých, v případech, kdy neodpovídají na jinou léčbu nebo kde je léčba kontraindikována:

- atriální arytmie, včetně paroxysmální 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, pouze pokud je k dispozici vybavení pro sledování srdeční činnosti, defibrilaci a kardiostimulaci. Amiodaron hameln nemá být podáván zdravotnickými pracovníky, kteří mají zkušenosti s léčbou závažných srdečních arytmií a jsou důkladně obeznámeni s riziky a přínosy použití amiodaronu intravenózně.

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

Během léčby je nutná ochrana pokožky před slunečním zářením, protože pacienti užívající amiodaron mohou být nepřiměřeně citliví na sluneční světlo, což může přetrvávat i několik měsíců po přerušení léčby.

Dávkování

Dospelí

Nasycovací infuze:

Podávejte 5 mg na kg tělesné hmotnosti po dobu 20 minut až 2 hodin (viz tabulka 1) a opakujte 2 až 3- krát každých 24 hodin až do 1200 mg (přibližně 15 mg/kg tělesné hmotnosti) za 24 hodin, přičemž rychlost infuze se upraví na základě klinické odpovědi (viz bod 4.4).

Tabulka 1 Doporučené počáteční nasycovací dávky amiodaron-hydrochloridu v dávce 5 mg na kg tělesné hmotnosti a odpovídající rychlosti infuze.

Hmotnost pacienta (kg)	Amiodarone HCl dávka (mg)	Objem (ml) 20 mg/ml infuzního roztoku	Rychlost infuze více než 20 minut (ml/minutu)	Rychlost infuze více než 2 hodiny (ml/hod)
50	250	12.50	0.625	6.25
55	275	13.75	0.688	6.875
60	300	15.00	0.750	7.5
65	325	16.25	0.813	8.125
70	350	17.50	0.875	8.75
75	375	18.75	0.938	9.375
80	400	20	1	10
85	425	21.25	1.063	10.625
90	450	22.5	1.125	11.25
95	475	23.75	1.188	11.875
100	500	25	1.25	12.5

Účinek se dostaví během několika minut a postupně klesá. Proto musí následovat udržovací infuze.

Udržovací infuze:

Podávejte 10 - 20 mg na kg tělesné hmotnosti každých 24 hodin (v průměru 600 až 800 mg / 24 hodin, maximálně 1200 mg / 24 hodin) po dobu několika dní (viz tabulka 2).

Tabulka 2 Doporučená udržovací dávka amiodaron-hydrochloridu.

Amiodarone HCl dávka (mg)	Objem (ml) 20 mg/ml infuzního roztoku	Rychlost infuze 24 hod (ml/hod)
600	30	1.25 [= 0.02ml/ min]
800	40	1.67 [= 0.03ml/ min]
1200	60	2.50 [= 0.04ml/ min]

Přechod z intravenózní léčby na léčbu perorální

Amiodaron hameln se obvykle podává jenom při zahájení léčby, ne však déle než jeden týden. 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 novorozenců, dětí a dospívajících nebyla dosud stanovena. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2.

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).

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.

Amiodaron hameln musí být podáván pouze jako neředěná intravenózní infuze pomocí zařízení s řízenou infuzí (např. ovladač stříkačky/injekční pumpa), které jsou schopny přesně a důsledně dodávat specifikovaný objem při přísně kontrolované rychlosti infuze.

Amiodaron hameln nemá být před použitím ředěn; je dodáván připravený k okamžitému použití. Neúmyslné naředění přípravku Amiodaron hameln může vést k poddávkování pacientů a ke snížení terapeutické odpovědi.

Amiodaron hameln se nesmí podávat jako přímá i.v. (bolusová) injekce.

Koncentrace intravenózního amiodaronu přesahující 2 mg/ml, jako je Amiodaron hameln obsahující 20 mg/ml, jsou spojeny s podrážděním/flebitidou periferních žil. Amiodaron hameln musí být podáván centrálním žilním katetrem, zvláště je-li nutná opakovaná nebo kontinuální infuze (viz bod 4.4).

Amiodaron hameln nemá být mísen s jinými léky (viz bod 6.2) a je nekompatibilní s infuzními tekutinami 0,9 % chloridu sodného.

V situacích, kdy může být naléhavě nutné souběžné podávání léčivých přípravků centrálním žilním katetrem, je třeba pečlivě zvážit kompatibilitu podávaných léčivých přípravků a typ použitého zařízení pro vaskulární přístup.

Během udržovací infuze by měl být přípravek chráněn před světlem.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.;
- Závažné respirační selhání, oběhový kolaps nebo těžká arteriální hypotenze;
- Porucha funkce štítné žlázy, i v anamnéze (viz body 4.2 a 4.4);
- Sinusová bradykardie, sinoatriální blok a sick sinus syndrom (riziko sinusových zástav) u pacientů bez kardiostimulátoru. U pacientů s těžkými poruchami vedení (atrioventrikulární blok vyššího stupně, bi nebo tri-fascikulární poruchy vedení) nebo s onemocněním sinusových uzlů se musí amiodaron používat jen na specializovaných pracovištích a při zabezpečených možnostech kardiostimulace;
- Současné užívání léčivých přípravků, které mohou vyvolat arytmiu torsade de pointes (viz bod 4.5);
- Alergie na jód (jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 372 mg jódu);
- Těhotenství a kojení. Použití je možné jen ve výjimečných, život ohrožujících případech (viz bod 4.1, 4.4 a 4.6);
- Kardiopulmonální resuscitace ventrikulární fibrilace/pulzní ventrikulární tachykardie rezistentní na defibrilaci, protože přípravek Amiodaron hameln není určen k přímé (bolusové) intravenózní injekci.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Primární dysfunkce štěpu po transplantaci srdce

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

Amiodaron hameln obsahuje polysorbát 80 (viz bod 2)

Polysorbáty mohou způsobit hypotenzi a změny srdeční frekvence (potenciální kardiotoxicita). Riziko závažné hypotenze lze minimalizovat zpomalením infuze. Elektrofyzilogické studie ukazují srdeční depresi u psů a inhibici hERG proudů polysorbáty *in vitro*. Potenciál torsade de pointes u lidí není znám.

Polysorbáty mohou zřídka způsobit závažné alergické reakce včetně příznaků jako dušnost, otoky a závratě (viz bod 4.8).

Byly hlášeny případy hepatotoxicity (náhlé zvýšení jaterních enzymů) spojené s expozicí polysorbátům po i.v. podání amiodaronu, proto by kumulativní denní dávky polysorbátu 80 neměly překročit 35 mg/kg (což odpovídá 17,5 mg amiodaron-hydrochloridu/kg nebo 0,875 ml roztoku pro infuzi/kg) u dospělých a dětí. Je však třeba vzít v úvahu, že samotný amiodaron může způsobit hepatotoxicitu.

Způsob podání

Amiodaron-hydrochlorid se má podávat jen na specializovaných pracovištích za neustálého monitorování (EKG a krevního tlaku), kde jsou k dispozici zařízení pro kardiostimulaci a defibrilaci.

Oběhový kolaps může být způsoben příliš rychlým podáním nebo předávkováním.

Koncentrace intravenózního amiodaronu přesahující 2 mg/ml, jako je Amiodaron hameln obsahující 20 mg/ml, jsou spojeny s podrážděním/flebitidou periferních žil.

Amiodaron hameln musí být podáván přes centrální linii.

Monitorování

Má být usnadněno sledování srdečních funkcí (EKG) a před zahájením léčby mají být stanoveny sérové hladiny draslíku, jater, štítné žlázy, testy funkce plic a rentgen hrudníku. Během léčby je třeba pravidelně kontrolovat jaterní enzymy.

Během infuze i po ní je třeba pečlivě sledovat známky extravazace (podle místních pokynů) centrálního venózního přístupového zařízení a okolí.

Prodloužená fototoxicita

Vzhledem k možnosti fototoxické reakce je třeba se během a po ukončení léčby amiodaronem vyvarovat vystavení slunečnímu záření; to platí také pro UV světlo a solária/lehátka. Pokud tomu nelze zabránit, měly by být nekryté oblasti pokožky, zejména obličej, chráněny topickými přípravky s vysokým slunečním faktorem. I po ukončení léčby přípravkem Amiodaron hameln je ochrana před sluncem stále ještě několik měsíců nutná z důvodu rozsáhlé distribuce a dlouhého poločasu rozpadu amiodaronu v těle.

Srdeční poruchy

U pacientů s hypotenzí, dekompenzovanou kardiomyopatií a se závažným selháním srdce je třeba postupovat opatrně a umožnit hemodynamické monitorování (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 vyskytuje v souvislosti s faktory prodloužujícími QT interval jako lékové interakce a/nebo poruchy rovnováhy elektrolytů (viz body 4.5 a 4.8). I přes prodloužení QT intervalu vykazují 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 beta-sympatomimetika 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. Nadměrné prodloužení QT může zvýšit riziko arytmie torsade de pointes, proto mají být pacienti s již existujícím prodloužením QT pečlivě sledováni.

Těžká bradykardie a blokáda srdce

Byly pozorovány život ohrožující případy bradykardie a srdeční blokády při použití režimů obsahujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem.

Bradykardie se obvykle objevila během několika hodin až dnů, ale pozdější případy byly většinou pozorovány až 2 týdny po zahájení léčby virové hepatitidy C (HCV).

Amiodaron má být používán u pacientů léčených sofosbuvirem, pouze pokud není tolerována nebo je kontraindikována jiná alternativní antiarytmická léčba.

Pokud je souběžné užívání amiodaronu považováno za nutné, doporučuje se, aby pacienti po dobu prvních 48 hodin současného podávání podstoupili monitorování srdce, poté má každý den docházet k ambulantnímu nebo vlastnímu monitorování srdeční frekvence a to nejméně první 2 týdny léčby.

Vzhledem k dlouhému poločasu rozpadu amiodaronu má být monitorování srdce, jak je uvedeno výše, prováděno také u pacientů, kteří vysadili amiodaron během posledních několika měsíců a má u nich být zahájena léčba sofosbuvirem.

Všichni pacienti léčení amiodaronem v kombinaci se sofosbuvirem, mají být upozorněni na příznaky bradykardie a srdeční blokády a mají být poučeni, aby v případě jejich výskytu okamžitě vyhledali lékařskou pomoc.

Celková anestezie:

Před operací má být anesteziolog informován, že je pacientovi podáván amiodaron.

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):

Vzhledem k riziku vzniku poruchy funkce štítné žlázy (hyper- nebo hypotyreóza) při léčbě přípravkem Amiodaron hameln je třeba před zahájením léčby provést testy funkce štítné žlázy.

Během léčby a až jeden rok po ukončení léčby má být tato vyšetření v pravidelných intervalech opakována a pacienti mají být vyšetřováni na klinické příznaky hyper- nebo hypotyreózy.

Amiodaron může vyvolat hypertyreózu, zejména u pacientů s anamnézou poruch štítné žlázy nebo u pacientů, kteří užívají/již dříve užívali amiodaron perorálně. Následující, obvykle mírné příznaky, by měly upozornit lékaře: ztráta hmotnosti, tachykardie, třes, nervozita, zvýšené pocení a nesnášenlivost tepla, opakovaná arytmie nebo angina pectoris, srdeční selhání.

V případě podezření na poruchu štítné žlázy musí být stanovena hladina ultra-senzitivního thyroid-stimulačního hormonu (usTSH- ultrasensitive thyroid-stimulating hormone) v séru. V případě, že je to vhodné, má být pacientovi před léčbou proveden test na funkci štítné žlázy.

Klinická diagnóza hypertyreózy je potvrzena důkazem významně sníženého usTSH a zvýšených hladin T₃ a T₄. Pokud je zjištěna hypertyreóza, léčba přípravkem Amiodaron hameln by měla být ukončena. Zlepšení nastává během několika měsíců po ukončení léčby a je doprovázeno normalizací testů funkce štítné žlázy. V závažných případech (někdy fatálních) musí být zahájena individuální urgentní léčba tyrostatickými léky, betablokátory a/nebo kortikosteroidy.

Následující příznaky mohou být známkou hypotyreózy: Zvýšení hmotnosti, citlivost na chlad, únava, extrémní bradykardie nad rámec účinku očekávaného u Amiodaronu hameln. Klinická diagnóza hypotyreózy je potvrzena důkazem významně zvýšeného usTSH a sníženého T₄. Eutyreóza se obvykle vyvíjí během 1–3 měsíců po ukončení léčby. Pokud je zjištěna hypotyreóza, je třeba pokud možno snížit dávku amiodaronu a/nebo zahájit substituci levothyroxinem. V individuálních případech může být nutné vysazení přípravku Amiodaron hameln.

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)

Při léčbě přípravkem Amiodaron hameln existuje riziko vzniku závažných zánětlivých onemocnění plic (hypersenzitivní pneumonitida, alveolární nebo intersticiální pneumonitida). Nástup dušnosti nebo neproduktivního kašle může být známkou těchto plicních změn. Kromě toho může dojít ke ztrátě tělesné hmotnosti, horečce a slabosti.

Před zahájením léčby by proto má být proveden rentgenový snímek hrudníku a test funkce plic. Během dalšího průběhu léčby mají být tato vyšetření opakována v intervalech přibližně 3–6 měsíců.

Tato vyšetření mají být provedena také v případě potíží s dýcháním (příznak možné toxicity plic). U pacientů s těžkým plicním onemocněním může být nutná plicní funkce kontrolovat častěji, protože tyto pacienti mají horší prognózu, pokud se objeví toxické účinky na plíce.

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)

Vzácné případy hepatocelulární nekrózy vedoucí k úmrtí byly spojeny s intravenózními infuzemi amiodaronu při vyšších koncentracích a vyšších rychlostech infuze, než je doporučeno (viz bod 4.8). Pacienti, kteří dostávají i.v. amiodaron, proto mají být pečlivě sledováni kvůli známkám progresivního poškození jater. V takových případech má být rychlost podávání snížena nebo léčba amiodaron-hydrochloridem ukončena. Ihned po zahájení léčby amiodaronem je nutné pečlivě a v pravidelných intervalech sledovat jaterní funkční testy (transaminázy). Na začátku léčby se může objevit mírné až střední zvýšení (1,5 až 3krát normální) transamináz. Toto zvýšení má často přechodný charakter a spontánně odezní po snížení dávky.

Při perorálním i intravenózním podání amiodaronu a během prvních 24 hodin po intravenózním podání se může objevit akutní porucha funkce jater (včetně těžké hepatocelulární nedostatečnosti nebo selhání jater, někdy fatální) a chronické poruchy jater. Proto dávka amiodaronu má být snížena nebo léčba přerušena, pokud zvýšení transamináz překročí trojnásobek normálního rozmezí. Klinické a biologické příznaky chronických jaterních poruch po perorálním podání amiodaronu mohou být minimální (hepatomegalie, zvýšení transamináz až 5krát vyšší než normální hodnota) a reverzibilní po vysazení léčby. Byly však popsány případy s fatálními následky.

Intravenózní expozice polysorbátu 80, který se používá jako pomocná látka, může také způsobit náhlé zvýšení jaterních enzymů a hepatotoxicitu (viz bod 2).

Těžké bulózní reakce

Byly hlášeny život ohrožující nebo dokonce smrtelné kožní reakce, jako je Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) (viz bod 4.8). Pokud jsou přítomny symptomy nebo příznaky SJS, TEN (např. Progresivní kožní vyrážka často s puchýři nebo lézemi sliznice), léčba amiodaronem má být okamžitě přerušena.

Neuromuskulární onemocnění (viz bod 4.8)

Amiodaron může způsobit periferní neuropatie a/nebo myopatie. Obvykle zmizí několik měsíců po ukončení léčby, ale ve vzácných případech nemusí být plně reverzibilní.

Poruchy oka (viz bod 4.8)

Během léčby amiodaronem se doporučuje pravidelné oftalmologické vyšetření, včetně funduskopie a vyšetření štěrbinovou lampou. Pokud dojde k rozmazanému nebo sníženému vidění, má být neprodleně provedeno úplné oftalmologické vyšetření včetně funduskopie. Výskyt optické neuropatie a/nebo optické neuritidy vyžaduje vysazení amiodaronu kvůli možnému progresu do slepoty

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.

Amiodaron je inhibítorem cytochromu P450 enzymu CYP3A4. Proto statiny, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4 (např. simvastatin, atorvastatin, lovastatin), nemají být užívány současně s amiodaronem.

Byly pozorovány případy závažné, potenciálně život ohrožující bradykardie a srdečního bloku při podávání amiodaronu se sofosbuvirem v kombinaci s jinými přímo působícími antiviroty (DAA) proti hepatitidě typu C (HCV), např. daklatasvir, simeprevir nebo ledipasvir. Proto není doporučeno současné podávání těchto antivirotik s amiodaronem.

Pokud není možné se vyvarovat současnému podávání s amiodaronem, je doporučeno podávat počáteční dávky sofosbuviru v kombinaci s jinými DAA pod přísným dohledem. Na počátku léčby sofosbuvirem mají být pacienti, u kterých bylo zjištěno vysoké riziko bradyarytmií, nepřetržitě sledováni po dobu minimálně 48 hodin na příslušném klinickém pracovišti.

Vzhledem k dlouhému poločasu rozpadu amiodaronu by mělo být vykonán náležitý monitoring u pacientů, kteří přerušili léčbu amiodaronem v posledních několika měsících a má jim být zahájena léčba samotným sofosbuvirem nebo v kombinaci s jinými DAA.

Pacienti léčení amiodaronem, kteří užívají tato antivirotika proti žloutence typu C současně s jinými léčivými přípravky snižujícími srdeční rytmus (nebo bez nich), mají být varováni, že se mohou objevit příznaky bradykardie a srdečního bloku. Pokud se tyto příznaky vyskytnou, mají ihned vyhledat lékařskou pomoc.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce.

Léčiva které mohou vyvolat torsade de pointes arytmií

Kombinovaná léčba s následujícími léčivy, která může způsobit torsade de pointes arytmií (viz bod 4.3) je kontraindikací, například:

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

Léky, které prodlužují QT interval

Souběžné užívání amiodaronu a léčivých přípravků, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, musí být založeno na pečlivém posouzení možných rizik a přínosů pro každého pacienta, protože riziko torsade de pointes se může zvýšit. Pacienti mají být sledováni z hlediska prodloužení QT.

Fluorochinolony

U pacientů používajících amiodaron s flourochinolony bylo zřídka hlášené prodloužení QTc intervalu s anebo 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 vlivů a ke zpomalení vedení;
- 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 zvažována 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).

Účinek amiodaron-hydrochloridu na jiné léčivé přípravky

Amiodaron a/nebo jeho metabolit, desetylamiodaron, inhibují CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 a P-glykoprotein a mohou zvyšovat expozici jejich substrátů. Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu mohou být interakce pozorovány několik měsíců po 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 CYP2C9

Amiodaron zvyšuje plazmatické koncentrace substrátů CYP2C9, jako jsou perorální antikoagulantia (warfarin) a fenytoin, inhibicí cytochromu P4502C9.

Warfarin

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

Fenytoin

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

CYP2D6 substráty

Flekainid

Vzhledem k tomu, že je flekainid metabolizován hlavně prostřednictvím CYP2D6, 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 P4503A4 substráty

Společné podávání těchto léčiv s amiodaronem, inhibítorem CYP3A4, 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 CYP3A4, jako jsou simvastatin, atorvastatin a lovastatin, se zvyšuje riziko svalové toxicity. Pokud je podáván amiodaron, doporučuje se používat statiny nemetabolizované CYP 3A4.
- Jiné léčiva metabolizovaná CYP3A4: lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin, kolchicin.

Interakce se substráty ostatních izoenzymů CYP450

In vitro studie ukazují, že amiodaron má prostřednictvím svého hlavního metabolitu potenciál inhibovat také CYP1A2, CYP2C19 a CYP2D6. 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 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. Grapefruitový džus inhibuje cytochrom P450 3A4 a tím může zvýšit plazmatickou hladinu amiodaronu. Během perorálního užívání amiodaronu je vhodné vyhnout se grapefruitovému džusu.

Další lékové interakce s amiodaronem (viz bod 4.4)

Současné podávání amiodaronu se sofobuvírem může vést k závažné symptomatické bradykardii. Pokud nelze souběžnému podávání zabránit, doporučuje se sledování srdeční činnosti (viz bod 4.4.).

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

Nejběžnějšími nežádoucími účinky hlášenými u intravenózního amiodaron-hydrochloridu jsou infuzní flebitida, bradykardie a hypotenze.

Table 1: Frekvence nežádoucích účinků

Třída orgánových systému	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 to <1/10)	Méně časté (≥ 1/1,000 to <1/100)	Vzácné ≥ 1/10,000 to <1/1,000)	Velmi vzácné (<1/10,000)	Není známo (nelze určit z dostupných údajů)
Poruchy krve a lymfatického systému					Hemolytická, nebo aplastická anémie	- U pacientů užívajících amiodaron došlo k náhodným nálezům granulomu kostní dřeně Klinický význam není znám. - Neutropenie - Agranulocytóza
Poruchy imunitního systému					Anafylaktický šok	Angioedém

Třída orgánových systému	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 to <1/10)	Méně časté (≥ 1/1,000 to <1/100)	Vzácné ≥ 1/10,000 to <1/1,000)	Velmi vzácné (<1/10,000)	Není známo (nelze určit z dostupných údajů)
Endokrinní poruchy		- Hypertyreóza, někdy fatální (viz bod 4.4) - Hypotyreóza			Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)	
Psychiatrické poruchy		Snížené libido				- Delirium (včetně zmatku) - Halucinace
Poruchy reprodukčního systému a prsních žláz					Epididymitís	Sexuální disfunkce
Poruchy nervového systému		- Extrapiramidový tres - Noční můry - Poruchy spánku	- Periferní senzomotorická neuropatie a/nebo myopatie, obvykle reverzibilní po vysazení léku - Závrať - Zhoršená koordinace - Parestézie		- Benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumorové cerebri) - Mozková ataxie - Bolest hlavy	
Poruchy oka	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. Obvykle vymizí po 6-12 měsících od ukončení léčby amiodaron-hydrochloridem				Optická neuropatie/neuritida které mohou vést k rozvoji slepoty	
Srdeční poruchy		Na dávce závislá bradykardie	- Poruchy vedení (sinoatriální blok, AV blok); v jednotlivých případech byl pozorován výskyt asystoly.		- Závažná bradykardie (v případě poruchy funkce sinusového uzlu a u	Torsade de pointes (viz také body 4.4 a 4.5) Byly popsány izolované případy ventrikulární fibrilace/ flutteru.

Třída orgánových systému	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 to <1/10)	Méně časté (≥ 1/1,000 to <1/100)	Vzácné ≥ 1/10,000 to <1/1,000)	Velmi vzácné (<1/10,000)	Není známo (nelze určit z dostupných údajů)
			- Začátek nebo zhoršení arytmií, někdy následovaných srdeční zástavou (viz také body 4.4 a 4.5).		starších pacientů) nebo (vzácněji) sinusová zástava: může vyžadovat přerušování léčby.	
Cévní poruchy		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).		Vaskulitida	Návaly horka	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		- Hypersenzitivní pneumonitida - Alveolární/intersticiální pneumonitida nebo fibróza - Pleuritida - Bronchiolitis obliterans organizující pneumonii (BOOP) Byly hlášeny individuální případy úmrtí (bod 4.4).			- Akutní syndrom respirační tísně dospělých (většinou po operaci), někdy s fatálními následky - Bronchospasmus a/nebo apnoe u pacientu so závažnými dýchacími potížemi, zejména u pacientu s astmatem	
Gastrointestinální poruchy	- Nausea - Zvracení - Poruchy chuti na začátku léčby (zmizí po snížení dávky)		- Bolest břicha - Nadýmání - Zácpa - Anorexie			Pankreatitida (akutní)
Poruchy jater a žlučových cest	Mírné až středně závažné zvýšení hladin aminotransferá	Akutní porucha funkce jater s vysokými hladinami sérových aminotransferáz			- Chronické onemocnění jater (někdy smrtelné) - Jaterní cirhóza	

Třída orgánových systému	Velmi časté (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 to <1/10)	Méně časté (≥ 1/1,000 to <1/100)	Vzácné ≥ 1/10,000 to <1/1,000)	Velmi vzácné (<1/10,000)	Není známo (nelze určit z dostupných údajů)
	z (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	a/nebo žloutenkou, včetně jaterního selhání, někdy fatálního (viz bod 4.4)				
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Foto senzibilizace se zvýšenou tendencí ke spálení, která může vést k erytému a kožní vyrážce (viz bod 4.4).	Ekzém			<ul style="list-style-type: none"> - Tvorba erytému při radiační terapii - Erythema nodosum - Exantém - Exfoliativní dermatitida - Alopecie - Pocení 	<ul style="list-style-type: none"> - Kopřivka. - Závažné kožní reakce jako toxická epidermální nekrolýza (TEN)/Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), bulózní dermatitida, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalová slabost				Bolesti zad
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Bolest, erytém, edém, nekróza, extravazace, infiltrace, zánět, zatvrdnutí, tromboflebitida, flebitida, celulitida, infekce, změna pigmentace v místě podání injekce nebo infuze	Únava	Pomocná látka polysorbát 80 může způsobit alergické reakce.		
Poruchy ledvin a močových cest						Zvýšení hladin kreatininu v séru
Poranění, otravy a procedurální komplikace						Primární dysfunkce štěpu po transplantaci srdce (viz bod 4.4)

Polysorbáty mohou zřídka způsobit závažné alergické reakce (dušnost, otoky, závratě) a hepatotoxicitu (náhlé zvýšení hodnot jaterních enzymů). Polysorbáty mohou mít také kardiovaskulární účinky (např. hypotenzi, srdeční depresi).

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, spontánně přestávající tachykardie, oběhový kolaps, selhání jater. 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. Bradykardie způsobená Amiodaronem hameln je rezistentní na atropin. 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

Mechanismus účinku

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 usměrňovače K⁺ kanálu, IKr). To způsobuje prodloužení refrakterní periody akčního potenciálu vedoucího k depresi ektopických a re- vstupních arytmií a k prodloužení QTc intervalu v EKG. Amiodaron navíc inhibuje také kardiální Na⁺ kanály (účinek antiarytmik třídy I) a Ca²⁺ kanály (účinek antiarytmik třídy IV). Tyto účinky mohou vést k zpomalení vedení přes sinoatriální a atrioventrikulární uzel.

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.

Farmakodynamické účinky

Mimo to je amiodaron nekompetitivní antagonist beta- aj 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, co 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), thyroxinu (T₄) a reverzního trijodtyroninu (rT₃) a pozoroval se pokles sérového trijodtyroninu (T₃) v důsledku inhibice deiodace T₄ na T₃. Tyto antityroidní účinky amiodaronu mohou přispívat k jeho elektrofyzilogickému působení na srdce.

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

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

Intravenózní aplikace

Absorpce

Po i.v. infuzi se očekává 100 % absorpce. Maximální účinek se dosáhne 15 minut po i.v. podání.

Distribuce

Po tomto čase látka proniká do tkáně a během 4 hodin rychle klesá koncentrace v plazmě.

Pro jeho terapeutickou účinnost je nutná akumulace amiodaronu v tkáni myokardu. V závislosti na nasycovací dávce lze terapeutické účinky očekávat mezi několika dny až dvěma týdny. Pro dosažení nasycení 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.

Biotransformace

Amiodaron je metabolizován zejména prostřednictvím CYP3A4 a také prostřednictvím CYP2C8. Amiodaron a jeho metabolit, desetylamiodaron, vykazují *in vitro* potenciál inhibovat CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 a CYP2C8. Amiodaron a desetylamiodaron mají také potenciál inhibovat některé transportéry, jako jsou P-glykoprotein a transportéry organických kationtů (OCT2) (jedna studie ukazuje zvýšení koncentrace kreatininu, substrátu OCT2, o 1,1 %). Údaje *in vivo* popisují interakci amiodaronu a substrátů CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 a P-gp substráty.

Eliminace

Amiodaron má nízkou rychlost eliminace a výraznou afinitu k tkáni. Amiodaron-hydrochlorid má dlouhý poločas rozpadu, s interindividuální variabilitou mezi 20 a 100 dny.

Hlavní eliminační cesta je játry a žlučí. 10 % látky se vylučuje ledvinami. Vzhledem k nízké renální eliminaci lze pacientům s renální nedostatečností podávat obvyklou dávku. Po ukončení léčby se amiodaron vylučuje 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 způsobil amiodaron-hydrochlorid podobné toxické účinky u zvířat jako u lidí. Amiodaron vedl k poškození plic (fibróza, fosfolipidóza; u křečků, potkanů a psů) a také k poruchám CNS (u potkanů). Zdá se, že plicní toxicita je důsledkem tvorby radikálů a narušení produkce buněčné energie. Amiodaron navíc způsobil poškození jater u potkanů. V rámci genotoxicity se vykonal Amesův test *in vitro* a molekulární test myši kostní dřeně *in vivo*. Obě dvě studie přinesly negativní výsledky. Amiodaron-hydrochlorid je vysoce fototoxická látka. Existují důkazy, že vlivem UV záření vznikají v přítomnosti amiodaron-hydrochloridu cytotoxické volné radikály. To může vést nejen k akutním fototoxickým reakcím, ale také k poškození DNA (fotomutagenicita) a následným fotokarcinogenním účinkům. Až dosud nebyly tyto potenciálně závažné vedlejší účinky amiodaron-hydrochloridu experimentálně zkoumány. Fotomutagenní a fotokarcinogenní potenciál amiodaronu proto není znám.

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

monohydrát glukózy
kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
polysorbát 80 (E433)
voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

Použití medicínských zařízení a přístrojů obsahujících změkčovadlo DEHP (di-2-ethylhexyl ftalát) v přítomnosti amiodaronu může způsobit vyluhování DEHP. Aby se zabránilo vystavení pacientů účinkům DEHP, 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.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená injekční lahvička: 2 roky.

Doba použitelnosti při použití:

Léčivý přípravek má být spotřebován okamžitě po prvním otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

Uchovávejte injekční lahvičky v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

50 ml infuzního roztoku v 50 ml čiré skleněné injekční lahvičce typu II, uzavřené brombutylovou gumovou zátkou a odtrhovacím víčkem.

Velikost balení:

1, 5 nebo 10 x 50 ml injekční lahvičky

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Amiodaron hameln je již zředěný a připravený k okamžitému použití. Měl by být používán bez předchozího ředění. Mělo by se používat s vhodným ovladačem injekční stříkačky/injekční pumpou, která je schopna přesně a důsledně dodávat specifikovaný objem při přísně kontrolované rychlosti infuze.

Před použitím je potřeba u infuzního roztoku vizuálně zkontrolovat průzračnost, přítomnost pevných částic, změny barvy a neporušenost obalu. Roztok se může použít, pouze když je čirý a nádoba je nepoškozená a neporušená.

Do infuzní tekutiny nepřidávejte další léčivé přípravky (viz bod 6.2).

Pouze k jednorázovému použití.

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

Během udržovací infuze by měl být přípravek chráněn před světlem.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

13/389/19-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

11. 3. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

4. 12. 2024