

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Amiodaron hameln 50 mg/ml  
koncentrát na injekčný/infúzny roztok

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml Amiodaronu hameln 50 mg/ml obsahuje 50 mg amiodarónium-chloridu (*amiodaroni hydrochloridum*), čo zodpovedá 46,9 mg amiodarónu.  
Jedna ampulka s 3 ml Amiodaronu hameln 50 mg/ml obsahuje 150 mg amiodarónium-chloridu.

Výsledná koncentrácia, ktorá podľa odporúčania vznikne zriedením jednej ampulky Amiodaronu hameln 50 mg/ml s 250 ml glukózy 5 %, je 0,6 mg/ml amiodarónium-chloridu.

#### Pomocná látka so známym účinkom:

Tento liek obsahuje 22,2 mg benzylalkoholu v 1 ml.

Jedna ampulka s obsahom lieku 3 ml obsahuje 66,6 mg benzylalkoholu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Koncentrát na injekčný/infúzny roztok.

Číry bledožltý sterilný roztok.  
pH 3,5 - 4,5

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Amiodarónium-chlorid je určený na liečbu závažných porúch srdcového rytmu v prípadoch, ak je iná liečba neúčinná alebo kontraindikovaná:

- poruchy rytmu predsiení, vrátane fibrilácie predsiení alebo flutteru
- atrioventrikulárna nodálna a atrioventrikulárna reentry tachykardia, napr. ako prejav Wolffovho-Parkinsonovho-Whiteovho syndrómu
- život ohrozujúce komorové arytmie, vrátane pretrvávajúcej alebo nepretrvávajúcej komorovej tachykardie alebo epizód komorovej fibrilácie

Použitie Amiodaronu hameln 50 mg/ml je vhodné najmä v prípade, ak je potrebné dosiahnuť rýchlu odpoveď, alebo ak perorálne podanie nie je možné.

Amiodarónium-chlorid je možné použiť pred elektrickou kardioverziou.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu je možné začať a sledovať iba v nemocnici alebo pod odborným dohľadom.

Amiodarónium-chlorid je možné použiť iba ak je dostupné vybavenie na sledovanie srdcovej činnosti, defibriláciu a kardiostimuláciu.

Ak je to vhodné, má sa pred liečbou urobiť všetkým pacientom test na funkciu štítnej žľazy.

#### Dávkovanie

Zvyčajná odporúčaná dávka je 5 mg/kg telesnej hmotnosti podaná intravenóznou infúziou počas 20 minút až 2 hodín. Infúzia sa podáva ako roztok zriedený 250 ml glukózy 5 %. Infúziu je možné opakovať až do dávky 1 200 mg (približne 15 mg/kg telesnej hmotnosti) v maximálne 500 ml glukózy 5 % počas 24 hodín. Rýchlosť podávania je potrebné upraviť na základe odpovede na liečbu (pozri časť 4.4).

V extrémne závažnom prípade po uvážení lekára sa môže liek podávať pomalou intravenóznou injekciou v dávke 150 – 300 mg v 10 – 20 ml glukózy 5 % počas najmenej 3 minút. Postup sa nesmie opakovať minimálne počas ďalších 15 minút. Pacienti, ktorým je amiodarónium-chlorid podávaný týmto spôsobom, musia byť pozorne sledovaní, napr. na jednotke intenzívnej starostlivosti (pozri časť 4.4).

#### Prechod z intravenózneho liečby na perorálnu

Akonáhle sa dosiahne potrebná odpoveď na liečbu, môže sa súčasne začať perorálna liečba nasycovacou dávkou (t.j. 200 mg trikrát denne). Amiodarónium-chlorid sa má postupne vysadiť.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť amiodarónu u detí a dospievajúcich nebola stanovená. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2. Vzhľadom na prítomnosť benzylalkoholu je intravenózne podanie Amiodaronu hameln 50 mg/ml kontraindikované novorodencom (pozri časť 4.3) a má sa používať s opatrnosťou u dojčiat a detí až do veku 3 rokov (pozri časť 4.4).

#### *Starší*

Rovnako ako u všetkých pacientov je dôležité, aby sa použila najnižšia účinná dávka. Aj keď nie sú záznamy o potrebe úpravy dávkovania pre túto skupinu pacientov, môžu byť pri použití príliš vysokej dávky náchylnejší na vznik bradykardie a porúch vedenia. Osobitná pozornosť sa má venovať sledovaniu funkcie štítnej žľazy (pozri časť 4.3, 4.4 a 4.8).

#### Kardiopulmonálna resuscitácia

Odporúčaná dávka pri ventrikulárnej fibrilácii/bezpulzovej ventrikulárnej tachykardii rezistentnej na defibriláciu je 300 mg (alebo 5 mg/kg telesnej hmotnosti) amiodarónu zriedených v 20 ml glukózy 5 % 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).

Informácie o inkompatibilitách, pozri časť 6.2.

#### Pacienti s poruchou funkcie pečene a obličiek

Aj keď nie je stanovená potreba úpravy dávkovania u pacientov s poruchou funkcie pečene alebo obličiek počas perorálnej dlhodobej liečby amiodarónom, je u starších pacientov nevyhnutné dôkladné sledovanie, napr. na jednotke intenzívnej starostlivosti.

#### Spôsob podávania

Intravenózne použitie.

Infúzne použitie: Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo, jód alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. (Jedna ampulka obsahuje približne 56 mg jódu).
- Vzhľadom na prítomnosť benzylalkoholu je intravenózne podanie Amiodaronu hameln 50 mg/ml kontraindikované novorodencom.

- Závažné respiračné zlyhanie, obehové zlyhanie alebo závažná arteriálna hypotenzia. Bolusová injekcia Amiodaronu hameln 50 mg/ml je tiež kontraindikovaná pri hypotenzii, zlyhaní srdca a kardiomyopatii.
- Porucha štítnej žľazy aj v anamnéze (pozri časť 4.2 a 4.4).
- Sinusová bradykardia, sinoatriálna blokáda a syndróm chorého sínusu u pacientov bez kardiostimulátora. U pacientov so závažnými poruchami vedenia (atrioventrikulárna blokáda vyššieho stupňa, bi- alebo trifascikulárne poruchy vedenia) alebo s chorobou sinusového uzla sa má amiodarón používať iba na špecializovaných pracoviskách pri zabezpečenej možnosti kardiostimulácie.
- Súbežné užívanie liekov, ktoré predlžujú QT interval (pozri časť 4.5).
- Gravidita a laktácia. Použitie je možné iba vo výnimočných, život ohrozujúcich prípadoch (pozri časť 4.1, 4.4 a 4.6).

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

#### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Obsahuje benzylalkohol (22,2 mg/ml).

Benzylalkohol môže vyvolávať toxické a alergické reakcie.

Minimálne množstvo benzylalkoholu, pri ktorom sa môže vyskytnúť toxicita, nie je známe, u malých detí je zvýšené riziko kvôli akumulácii.

Podanie liekov s obsahom benzylalkoholu novorodencom alebo predčasne narodeným novorodencom bolo spájané so závažnými nežiaducimi udalosťami a fatálnym syndrómom respiračnej tiesne – „gasping syndrome“, (príznaky zahŕňajú výrazný nástup syndrómu respiračnej tiesne, hypotenziu, bradykardiu a kardiovaskulárny kolaps). Tento liek je kontraindikovaný u novorodencov (pozri časť 4.3) a má sa používať s opatnosťou u dojčiat a malých detí až do veku 3 rokov (pozri časť 4.2).

Pretože benzylalkohol môže prestupovať placentou, musí sa tento liek v tehotenstve používať s opatnosťou (pozri časť 4.3 a 4.6).

Vysoké množstvá liekov, obsahujúcich benzylalkohol, 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).

Podávanie:

Amiodarónium-chlorid je možné podávať len na špecializovaných pracoviskách (napr. jednotka intenzívnej starostlivosti) za stáleho sledovania (EKG, krvný tlak).

Intravenózna infúzia sa uprednostňuje pred intravenóznou bolusovou injekciou vzhľadom na hemodynamický účinok, ktorý niekedy súvisí s rýchlo podanou injekciou (pozri časť 4.8). Obehové zlyhanie sa môže náhle objaviť v dôsledku príliš rýchleho podania injekcie alebo predávkovania (u niektorých pacientov s bradykardiou môže byť vhodné podanie atropínu). Opakované alebo kontinuálne podanie infúzie do periférnej žily môže spôsobiť reakciu v mieste vpichu (pozri časť 4.8). Ak sa predpokladá opakované alebo kontinuálne podávanie infúzie, odporúča sa podávanie cez centrálny žilový katéter.

Amiodarón sa nemá miešať s inými liekmi v jednej striekačke a nemá sa podávať s inými liekmi rovnakým katétrom. Ak je nutné v liečbe amiodarónom pokračovať, je nutné prejsť na vnútrožilovú infúziu (pozri časť 4.2).

Pri infúznom podaní môže amiodarónium-chlorid zmenšiť veľkosť kvapky, čo môže vyžadovať úpravu rýchlosti infúzie.

Anestézia (pozri časť 4.5): Anesteziológ má byť pred chirurgickým výkonom informovaný, že je pacientovi podávaný amiodarón.

Boli prijaté hlásenia o kryštalizácii lieku Amiodaron hameln 50 mg/ml koncentrát na injekčný/infúzny roztok:

- Pred podaním skontrolujte každú ampulku a overte, či neobsahuje kryštály. Roztok sa má použiť len vtedy, ak je číry, bez častíc a obal je nepoškodený a neporušený.
- Ako ďalšie preventívne opatrenie zvážte použitie in-line filtrov.

#### Poruchy srdca

Opatrnosť je potrebná u pacientov s hypotenziou, dekompenzovanou kardiomyopatiou a v prípade závažného zlyhávania srdca (pozri časť 4.3).

Amiodarón má mierny proarytmogénny účinok. Boli zaznamenané prípady vzniku nových arytmií alebo zhoršenia liečených arytmií, v niektorých prípadoch smrteľné. Je dôležité, aj keď ťažké rozlíšiť nedostatočnú účinnosť amiodarónu od účinku vyvolávajúceho arytmie, a či tento účinok súvisí so zhoršením stavu srdca. Proarytmogénne 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 interval, vykazuje nízku torsadogenickú aktivitu.

Príliš vysoké dávky môžu viesť k závažnej bradykardii a vyvolať poruchy vedenia s výskytom idioventrikulárneho rytmu, a to najmä u starších pacientov a u pacientov liečených srdcovými glykozidmi. Za takýchto okolností sa má liečba amiodarónium-chloridom ukončiť. V prípade potreby je možné podať betablokátory alebo glukagón. Vzhľadom na dlhý polčas premeny amiodarónu je v prípade závažnej a symptomatickej bradykardie nutné zvážiť zavedenie kardiostimulátora.

Farmakologický účinok amiodarónu zahŕňa zmeny v EKG: predĺženie QT intervalu (súvisiace s predĺženou repolarizáciou) s možným vznikom U-vln a deformovaných T-vln. Tieto zmeny nie sú odrazom toxicity.

#### Závažná bradykardia a srdcová blokáda po užití sofosbuviru

Pri použití amiodarónu v kombinácii s liečbou obsahujúcou sofosbuvir boli pozorované prípady život ohrozujúcej bradykardie a srdcová blokáda.

Bradykardia sa zvyčajne objavila v priebehu hodín až dní, pri nedávnych prípadoch bola bradykardia najčastejšie pozorovaná do 2 týždňov od začiatku liečby HCV.

Amiodarón sa má používať u pacientov liečených sofosbuvírom iba v prípade, ak nie je tolerovaná liečba inými antiarytmikami alebo je kontraindikovaná.

Ak je súčasná liečba amiodarónom nevyhnutná, odporúča sa monitorovanie činnosti srdca pacientov počas hospitalizácie počas prvých 48 hodín súbežného podávania, po ktorom má dôjsť k dennému ambulantnému alebo svojpomocnému monitorovaniu srdcového tepu počas najmenej prvých 2 týždňov liečby.

V dôsledku dlhého eliminačného polčasu amiodarónu sa má vyššie uvedené monitorovanie srdca vykonávať taktiež u pacientov, ktorí prerušili liečbu amiodarónom v uplynulých mesiacoch a majú začať liečbu sofosbuvírom.

Všetci pacienti liečení amiodarónom v kombinácii so sofosbuvírom majú byť upozornení na symptómy bradykardie a srdcovej blokády a majú byť poučení, aby v prípade ich výskytu okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

#### 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 ľavostranná, pravostranná 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.

#### Celková anestézia

U pacientov podstupujúcich celkovú anestéziu alebo liečbu vysokými dávkami kyslíka je potrebná opatrnosť. U pacientov, ktorým bol počas celkovej anestézie podávaný amiodarón, boli hlásené potenciálne závažné komplikácie: bradykardia neodpovedajúca na atropín, hypotenzia, poruchy vedenia vzruchov, znížený srdcový výdaj (pozri časť 4.5).

#### Poruchy endokrinného systému (pozri časť 4.8):

Amiodarón môže vyvolať vznik hypertyreózy, a to najmä u pacientov s anamnézou poruchy štítnej žľazy alebo u pacientov, ktorí práve užívajú alebo v minulosti užívali perorálny amiodarón. V prípade podozrenia na poruchu štítnej žľazy sa má stanoviť koncentrácia vysokocitlivého hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (usTSH, *ultrasensitive thyroid-stimulating hormone*) v sére. Ak je to vhodné, má sa pred liečbou urobiť všetkým pacientom test na funkciu štítnej žľazy.

Amiodarón obsahuje jód a ten môže pri testoch interferovať s vychytávaním radioaktívneho jódu. Testy funkcie štítnej žľazy (voľný T<sub>3</sub>, voľný T<sub>4</sub>, usTSH) však ostávajú interpretovateľné. Amiodarón inhibuje periférnu konverziu tyroxínu (T<sub>4</sub>) na trijódtyronín (T<sub>3</sub>) a môže spôsobiť izoláciu biochemických zmien (zvýšenie koncentrácie voľného T<sub>4</sub> v sére, mierne znížené alebo dokonca normálne sérové koncentrácie voľného T<sub>3</sub>) u klinicky eutyroidných pacientov. V takýchto prípadoch nie je žiadny dôvod na prerušenie liečby amiodarónom, ak nie sú prítomné ďalšie klinické alebo biologické (usTSH) príznaky poruchy štítnej žľazy.

#### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína (pozri časť 4.8)

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 zväžiť podávanie kortikosteroidov (pozri časť 4.8). Klinické príznaky sa spravidla vyskytujú počas niekoľkých týždňov, po ktorých nasleduje mierne zlepšenie röntgenových nálezov a pľúcnych funkcií. U niektorých pacientov môže dôjsť k zhoršeniu príznakov aj napriek vysadeniu amiodarónium-chloridu. Boli hlásené smrteľné prípady pľúcnej toxicity.

Zvyčajne v období krátko po chirurgickom výkone boli veľmi zriedkavo pozorované vážne respiračné komplikácie (syndróm akútnej respiračnej tiesne u dospelých), v niektorých prípadoch smrteľné; tieto stavy môžu byť dôsledkom interakcie s kyslíkom vo vysokej koncentrácii (pozri časť 4.5 a 4.8).

#### Poruchy pečene a žlčových ciest (pozri časť 4.8)

Po i.v. podaní amiodarónu sa môže počas prvých 24 hodín vyskytnúť závažná hepatocelulárna nedostatočnosť, niekedy smrteľná. Preto sa hneď po začatí liečby amiodarónom odporúča dôkladné sledovanie transamináz.

#### Ťažké bulózne reakcie

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

#### Poruchy oka (pozri časť 4.8)

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

#### Liekové interakcie (pozri časť 4.5)

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

V prípade hypokaliémie musia byť urobené podporné opatrenia a má sa sledovať QT interval. Ak sa objaví *torsades de pointes*, nesmú sa podávať antiarytmiká; je možné zaviesť kardiostimuláciu a použiť intravenózne horčík.

Pri súbežnom používaní s amiodarónom boli hlásené zvýšené plazmatické koncentrácie flekainidu. Dávka flekainidu sa má zodpovedajúcim spôsobom znížiť a pacient sa má starostlivo sledovať.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

#### Liečivá indukujúce arytmiiu typu „torsade de pointes“ alebo predlžujúce QT interval

Medzi liečivá, ktoré výrazne interagujú s amiodarónom, patrí warfarín, digoxín, fenytoín a akékoľvek liečivá, ktoré predlžujú QT interval.

Kombinácia amiodarónu s nasledujúcimi liečivami, ktoré predlžujú QT interval, je kontraindikovaná (pozri časť 4.3) vzhľadom na zvýšené riziko vzniku *torsade de pointes*:

- antiarytmiká triedy IA - napr. chinidín, prokaínamid, dizopyramid;
- antiarytmiká triedy III - napr. sotalol, bretýlium;
- intravenózne erytromycín, injekčný kotrimoxazol alebo pentamidín;
- niektoré antipsychotiká - napr. chlórpromazín, tioridazín, flufenazín, pimozid, haloperidol, amisulpirid a sertindol;
- lítium a tricyklické antidepresíva - napr. doxepín, maprotilín, amitriptylín;
- niektoré antihistaminiká - napr. terfenadín, astemizol, mizolastín;
- antimalariká - napr. chinín, meflochín, chlorochín, halofantrín;
- moxifloxacín.

#### Fluorochinolóny

U pacientov užívajúcich amiodarón s flouroochinolónmi bolo zriedkavo hlásené predĺženie QTc intervalu s arytmiou typu *torsade de pointes* alebo bez nej. Je potrebné vylúčiť súbežné podávanie amiodarónu s flouroochinolónmi (súbežné užívanie s moxifloxacinom je kontraindikované, pozri vyššie).

#### Liečivá znižujúce srdcovú frekvenciu alebo spôsobujúce poruchy automaticity alebo vedenia

Neodporúča sa kombinovaná liečba amiodarónu s nasledujúcimi liečivami:

- Betablokátory a niektoré blokátory kalciového kanála znižujúce srdcovú frekvenciu (diltiazem, verapamil); môže dôjsť k zosilneniu negatívne chronotropných účinkov a k spomaleniu vedenia vzruchov.
- Sofosbuvir: 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).
- Stimulačné laxatíva, ktoré môžu spôsobiť hypokaliémiu a následne zvýšiť riziko *torsade de pointes*; ostatné laxatíva je možné použiť.

Kombinovaná liečba s nasledujúcimi liekmi, ktoré môžu tiež spôsobiť hypokaliémiu a/alebo hypomagneziémiu, sa má zvážiť s opatrnosťou:

- diuretiká,
- systémové kortikosteroidy,
- tetrakozaktid,

- intravenózne amfotericín B.

#### Celková anestézia

Potenciálne závažné komplikácie ako bradykardia neodpovedajúca na atropín, hypotenzia, poruchy vedenia vzruchov, znížený srdcový výdaj boli hlásené u pacientov, ktorým bol počas celkovej anestézie podávaný amiodarón (pozri časť 4.4).

Boli pozorované veľmi zriedkavé prípady závažných respiračných komplikácií (syndróm akútnej respiračnej tiesne u dospelých), niekedy aj smrteľných, zvyčajne v období hneď po chirurgickom zákroku, ktoré je možné dať do súvislosti s podávaním kyslíka vo vysokých koncentráciách (pozri časť 4.4).

#### Účinky amiodarónium-chloridu na iné liečivá

Amiodarón a/alebo jeho metabolit, desetylamiodarón, inhibuje CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 a P-glykoproteín a môže zvýšiť expozíciu ich substrátom. Vzhľadom na dlhý polčas premeny amiodarónu je možné, že interakcie sa spozorujú aj 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.

#### Digoxín

U pacientov užívajúcich digoxín, ktorým je podaný amiodarónium-chlorid, je možný vzostup plazmatickej koncentrácie digoxínu a výskyt s tým súvisiacich prejavov a príznakov, ako sú poruchy automaticity (závažná bradykardia), synergické pôsobenie na srdcovú frekvenciu a atrioventrikulárne vedenie. Odporúča sa klinické a laboratórne sledovanie pacienta, ako aj kontrola EKG z dôvodu monitorovania príznakov toxicity srdcových glykozidov a dávka digoxínu by sa mala znížiť na polovicu.

#### Dabigatrán

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

#### Substráty CYP2C9

Amiodarón inhibuje cytochróm P450C9 a tým zvyšuje koncentráciu substrátov CYP2C9, ako sú perorálne antikoagulanciá (warfarín) a fenytoín.

#### Warfarín

Dávky warfarínu sa majú adekvátne znížiť. Odporúča sa častejšie monitorovanie protrombínového času počas liečby amiodarónom a po jej ukončení.

#### Fenytoín

Ihneď ako sa prejavia príznaky predávkovania, má sa znížiť dávka fenytoínu a stanoviť jeho plazmatická koncentrácia.

#### Substráty CYP2D6

##### Flekainid

Vzhľadom na to, že flekainid je metabolizovaný najmä prostredníctvom CYP2D6, môže amiodarón inhibíciou tohto izoenzýmu zvýšiť plazmatické koncentrácie flekainidu; preto sa odporúča dávku flekainidu znížiť o 50 % a pozorne sledovať, či sa u pacienta neobjavia nežiaduce účinky. V takom prípade sa dôrazne odporúča monitorovať plazmatické koncentrácie flekainidu.

#### Substráty CYP P450 3A4

Súbežné podávanie amiodarónu, inhibítora CYP3A4, s nasledujúcimi liečivami môže zvýšiť ich plazmatické koncentrácie, čo môže viesť k zvýšeniu ich toxicity:

- Cyklosporín: môže dôjsť až k 2-násobnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií cyklosporínu. Udržanie plazmatickej koncentrácie cyklosporínu v terapeutickom rozmedzí môže vyžadovať zníženie dávky cyklosporínu.
- Statíny: súbežným podávaním amiodarónu so statínmi metabolizovanými cez CYP3A4, ako napr. simvastatín, atorvastatín a lovastatín, sa zvyšuje riziko muskulárnej toxicity (napr. rabdomyolýza). Ak sa statíny podávajú spolu s amiodarónom, odporúča sa používať tie statíny, ktoré sa nemetabolizujú cez CYP3A4.
- Ostatné liečivá metabolizované cytochrómom P4503A4: lidokaín, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamín, ergotamín a kolchicín.

#### Interakcie so substrátmi ostatných izoenzýmov CYP450

*In vitro* štúdie ukazujú, že amiodarón má prostredníctvom svojho hlavného metabolitu potenciál inhibovať aj CYP1A2, CYP2C19 a CYP2D6. Preto sa pri súbežnom užívaní s amiodarónom očakáva zvýšenie plazmatickej koncentrácie tých liečiv, ktorých metabolizmus závisí od CYP1A2, CYP2C19 a CYP2D6.

#### Účinky iných liekov na amiodarónium-chlorid

Inhibitory 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. Grapefruitový džús inhibuje cytochróm P4503A4 a tým sa môže zvýšiť plazmatická koncentrácia amiodarónu. Je potrebné sa vyhnúť grapefruitovému džúsu počas užívania perorálneho amiodarónu.

### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

#### Gravidita

K dispozícii je iba obmedzené množstvo údajov o použití u gravidných žien. Amiodarón a N-demetylamiodarón prestupujú cez placentárnu bariéru a u dieťaťa dosahujú 10 – 25 % plazmatickej koncentrácie matky. Medzi najčastejšie komplikácie patrí zhoršený rast, predčasný pôrod a zhoršená funkcia štítnej žľazy u novorodencov. Približne u 10 % novorodencov bola pozorovaná hypotyreóza, bradykardia a predĺženie QT intervalu. V ojedinelých prípadoch bola zaznamenaná zväčšená štítna žľaza alebo srdcový šelest. Miera malformácie sa javí byť nezmenená. Je však potrebné myslieť na možnosť poškodenia srdca. Z týchto dôvodov sa nesmie amiodarón použiť počas tehotenstva okrem nevyhnutných prípadov, keď riziko opakujúcich sa život ohrozujúcich arytmií reálne prevažuje nad možným nebezpečenstvom pre plod. Vzhľadom na dlhý polčas premeny amiodarónu by ženy v reprodukčnom veku mali plánovať otehotnenie minimálne pol roka po ukončení liečby, aby sa predišlo expozícii embrya/plodu na začiatku tehotenstva.

#### Dojčenie

Bol preukázaný prestup liečiva a jeho metabolitu do materského mlieka.

Ak je liečba amiodarónom počas obdobia dojčenia alebo počas tehotenstva nevyhnutná, dojčenie je potrebné ukončiť. Použitie je možné iba vo výnimočných, život ohrozujúcich prípadoch, ako je uvedené v častiach 4.1, 4.3 a 4.4.

#### Fertilita

U pacientov mužského pohlavia boli po dlhodobej liečbe zistené zvýšené sérové koncentrácie luteinizačného hormónu (LH) a folikulostimulačného hormónu (FSH) naznačujúce poruchu testikulárnej funkcie.

### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Amiodarónium-chlorid môže mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

### **4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie nežiaduce účinky hlásené pri intravenóznom podaní amiodarónium-chloridu sú flebitída po infúzii, bradykardia a hypotenzia.

Tabuľka 1: Frekvencia nežiaducich účinkov

| <b>Trieda orgánových systémov</b>   | <b>Veľmi časté (≥ 1/10)</b>                                                                                                    | <b>Časté (≥ 1/100 až &lt;1/10)</b> | <b>Menej časté (≥ 1/1 000 až &lt; 1/100)</b>                                              | <b>Zriedkavé (≥ 1/10 000 až &lt; 1/1 000)</b> | <b>Veľmi zriedkavé (&lt; 1/10 000)</b>                                                                                        | <b>Neznáme (z dostupných údajov)</b>                                                                                                                        |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému |                                                                                                                                |                                    |                                                                                           |                                               |                                                                                                                               | - U pacientov užívajúcich amiodarón sa vyskytli náhodné nálezy granulómov kostnej drene. Klinický význam nie je známy.<br>- Neutropénia<br>- Agranulocytóza |
| Poruchy imunitného systému          |                                                                                                                                |                                    |                                                                                           |                                               | -Anafylaktický šok.                                                                                                           | Angioneurotický edém (Quinckeho edém)                                                                                                                       |
| Poruchy endokrinného systému        |                                                                                                                                |                                    |                                                                                           |                                               | Syndróm neprimeraného vylučovania antidiuretického hormónu (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH). | -Hypertyreóza, niekedy smrteľná (pozri časť 4.4).<br>-Hypotyreóza.                                                                                          |
| Psychické poruchy                   |                                                                                                                                | Znížené libido                     |                                                                                           |                                               |                                                                                                                               | - Delírium (vrátane zmätenosti)<br>- Halucinácie                                                                                                            |
| Poruchy nervového systému           |                                                                                                                                | Extrapiramídový tras.              | Periférna senzorická neuropatia a/alebo myopatia, obvykle reverzibilná po vysadení lieku. |                                               | -Benígna intrakraniálna hypertenzia ( <i>pseudotumor cerebri</i> )<br>-Bolesť hlavy.                                          |                                                                                                                                                             |
| Poruchy oka                         | U takmer všetkých pacientov sa nachádzajú mikrodepozity na povrchu rohovky zvyčajne obmedzené na oblasť pod šošovkou. Môžu byť |                                    |                                                                                           |                                               |                                                                                                                               | Očná neuropatia/zápal očného nervu, ktorý môže viesť k slepote (pozri časť 4.4)                                                                             |

| <b>Trieda<br/>orgánových<br/>systémov</b>  | <b>Veľmi časté<br/>(≥ 1/10)</b>                                                                                                                                                                  | <b>Časté<br/>(≥ 1/100 až<br/>&lt;1/10)</b>                                                                                                                                                                                               | <b>Menej časté<br/>(≥ 1/1 000<br/>až &lt; 1/100)</b> | <b>Zriedkavé (≥<br/>1/10 000 až<br/>&lt; 1/1 000)</b> | <b>Veľmi<br/>zriedkavé<br/>(&lt; 1/10 000)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Neznáme (z<br/>dostupných<br/>údajov)</b>       |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
|                                            | spojené<br>s farebnými<br>škvrnami<br>v oslnivom<br>svetle alebo<br>s rozmazaným<br>videním.<br>Vymiznú<br>zvyčajne po 6-<br>12 mesiacoch<br>po ukončení<br>liečby<br>amiodarónium-<br>chloridom |                                                                                                                                                                                                                                          |                                                      |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                    |
| Poruchy<br>srdca<br>a srdcovej<br>činnosti |                                                                                                                                                                                                  | Bradykardia,<br>ktorej stupeň<br>závisí od<br>dávky                                                                                                                                                                                      |                                                      |                                                       | -Závažná<br>bradykardia (v<br>prípade poruchy<br>sínusového uzla<br>a u starších<br>pacientov) alebo<br>(zriedkavejšia)<br>sínusová<br>zástava, čo<br>môže vyžadovať<br>prerušenie<br>liečby<br>-Vznik arytmie<br>alebo zhoršenie<br>už existujúcej<br>arytmie, po<br>ktorých niekedy<br>nasleduje<br>zastavenie srdca<br>(pozri aj časti<br>4.4 a 4.5)<br>-Poruchy<br>vedenia<br>vzruchov<br>(sinoatriálna<br>blokáda, AV<br>blokáda) | <i>Torsades de<br/>pointes</i> (pozri<br>časť 4.4) |
| Poruchy<br>ciev                            |                                                                                                                                                                                                  | Pokles<br>krvného tlaku<br>a zvýšenie<br>tepovej<br>frekvencie<br>okamžite po<br>injekcii.<br>Zvyčajne sú<br>stredne<br>závažné a<br>dočasné.<br>Prípady<br>závažnej<br>hypotenzie<br>alebo šoku sa<br>zaznamenali<br>po<br>predávkovaní |                                                      |                                                       | Návaly<br>horúčavy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                    |

| <b>Trieda<br/>orgánových<br/>systémov</b>                   | <b>Veľmi časté<br/>(≥ 1/10)</b> | <b>Časté<br/>(≥ 1/100 až<br/>&lt;1/10)</b>                 | <b>Menej časté<br/>(≥ 1/1 000<br/>až &lt; 1/100)</b> | <b>Zriedkavé (≥<br/>1/10 000 až<br/>&lt; 1/1 000)</b> | <b>Veľmi<br/>zriedkavé<br/>(&lt; 1/10 000)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Neznáme (z<br/>dostupných<br/>údajov)</b>                           |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                                 | alebo príliš<br>rýchlo i.v.<br>podaní (bolus<br>injekcie). |                                                      |                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                        |
| Poruchy<br>dýchacej<br>sústavy,<br>hrudníka<br>a mediastína |                                 |                                                            |                                                      |                                                       | -Intersticiálna<br>pneumonitída<br>alebo fibróza,<br>niekedy fatálna<br>(pozri časť 4.4)<br>-Akútny<br>syndróm<br>respiračnej<br>tiesne<br>u dospelých,<br>niekedy<br>smrteľný<br>-<br>Bronchospazmu<br>s a/alebo apnoe<br>u pacientov so<br>závažnými<br>respiračnými<br>problémami,<br>najmä<br>u pacientov s<br>astmou                                                                                     |                                                                        |
| Poruchy<br>gastrointesti<br>nálneho<br>traktu               |                                 |                                                            |                                                      |                                                       | Nauzea                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Pankreatitída<br>(akútna)                                              |
| Poruchy<br>pečene<br>a žľových<br>ciest                     |                                 |                                                            |                                                      |                                                       | -Mierny až<br>stredne závažný<br>vzostup<br>aminotransferáz<br>(1,5-3 násobok<br>nad normálnou<br>hodnotou) na<br>začiatku liečby,<br>ktorý je často<br>prechodný<br>a spontánne<br>vymizne po<br>znížení dávky.<br>- Akútne poruchy<br>funkcie pečene so<br>zvýšenou sérovou<br>koncentráciou<br>aminotransferáz<br>a/alebo žltackou,<br>vrátane zlyhania<br>pečene, niekedy<br>smrteľné (pozri<br>časť 4.4) |                                                                        |
| Poruchy<br>kože<br>a podkožného<br>tkaniva                  |                                 | Ekzém                                                      |                                                      |                                                       | Potenie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | -Urtikária.<br>-Závažné kožné<br>reakcie ako<br>toxická<br>epidermálna |

| Trieda orgánových systémov                                 | Veľmi časté (≥ 1/10) | Časté (≥ 1/100 až <1/10)                                                                                                                                                         | Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100) | Zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000)                                 | Veľmi zriedkavé (< 1/10 000) | Neznáme (z dostupných údajov)                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                            |                      |                                                                                                                                                                                  |                                    |                                                                     |                              | nekrolýza (TEN)/Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), bulózna dermatitída, liekom vyvolaná reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm, <i>drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms</i> ) |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |                      |                                                                                                                                                                                  |                                    |                                                                     |                              | Bolesť chrbta                                                                                                                                                                                                           |
| Poruchy reprodukčného systému                              |                      |                                                                                                                                                                                  |                                    |                                                                     |                              | Pokles libida                                                                                                                                                                                                           |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania                 |                      | -Reakcie v mieste vpichu ako sú bolesť, erytém, edém, nekróza, extravazácia, infiltrácia, zápal, indurácia, tromboflebitída, flebitída, celulitída, infekcia a pigmentačné zmeny |                                    | Pomocná látka benzylalkohol môže spôsobiť reakcie z precitlivenosti |                              |                                                                                                                                                                                                                         |
| Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu             |                      |                                                                                                                                                                                  |                                    |                                                                     |                              | Primárna dysfunkcia darcovského orgánu po transplantácii srdca (pozri 4.4)                                                                                                                                              |

Bolo hlásených niekoľko zriedkavých prípadov s rôznymi klinickými príznakmi naznačujúcimi precitlivenosť: vaskulitída, znížená funkcia obličiek so zvýšenou koncentráciou kreatinínu, trombocytopenia, anafylaxia.

#### 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 amiodarónu.

V prípade akútneho predávkovania alebo príliš rýchleho intravenózneho podania môžu byť pozorované: nauzea, vracanie, zápcha, potenie, bradykardia a predĺženie QT intervalu. Po závažnom predávkovaní sa očakáva nástup hypotenzie, srdcového bloku a *torsade de pointes*. Vo výnimočných prípadoch sa môže vyskytnúť hypertyreóza.

Pri závažnom predávkovaní sa má vykonať dlhodobé sledovanie EKG. Má sa zväžiť liečba na jednotke intenzívnej starostlivosti. Hypotenziu je možné liečiť infúznymi tekutinami a vazopresormi. Môže sa indikovať liečba alfa- alebo beta-adrenergnými liečivami alebo dočasná stimulácia. Je nutné sa vyhnúť podaniu antiarytmík triedy Ia a III, pretože sú spájané s predĺžením QT intervalu a vyvolaním *torsade de pointes*. Ďalšia liečba má byť podporná a symptomatická.

Amiodarón a jeho metabolity nie sú dialyzovateľné.

Vzhľadom na farmakokinetiku amiodarónu sa odporúča adekvátny a dlhodobý dohľad nad pacientom, najmä nad stavom jeho srdca.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Amiodarón je dijódovaný derivát benzofuránu a je klasifikovaný ako antiarytmikum III. triedy vzhľadom na jeho schopnosť zvýšiť akčný potenciál srdca v predsieňových aj komorových myocytoch prostredníctvom inhibície kardiálnych  $K^+$  kanálov (najmä rýchlej zložky oneskoreného draslíkoveho prúdu „delayed rectifier“  $K^+$  kanála,  $IK_r$ ). Tým spôsobuje predĺženie refraktérnej fázy akčného potenciálu, čo vedie k depresii ektopických a reentry arytmií a k predĺženiu QTc intervalu na EKG. Okrem toho amiodarón inhibuje aj kardiálne  $Na^+$  kanály (účinnok antiarytmík triedy I) a  $Ca^{2+}$  kanály (účinnok antiarytmík triedy IV). Tieto účinky môžu viesť k spomaleniu vedenia cez sinoatriálne a atrioventrikulárne uzly.

Taktiež sa predpokladá, že počas dlhodobého podávania amiodarón inhibuje v srdcových myocytoch výmeny cez iónové kanály z endoplazmatického retikula k plazmatickej membráne a tieto účinky môžu tiež prispievať k elektrofyziologickým účinkom amiodarónu na srdce pri dlhodobom podávaní.

Okrem toho je amiodarón nekompetitívny antagonist beta- aj alfa-adrenergných receptorov, a preto má hemodynamické účinky: spôsobuje dilatáciu koronárnych artérií a periférnu vazodilatáciu, vedúce k systémovému zníženiu krvného tlaku. Predpokladá sa, že negatívne inotropné, negatívne chronotropné a negatívne dromotropné účinky sú spôsobené beta-adrenergnými antagonistickými účinkami spôsobené amiodarónom.

Niektoré účinky amiodarónu sú podobné ako pri hypertyreóze, čo môže byť spôsobené inhibíciou syntézy hormónov štítnej žľazy. Amiodarón je silným inhibítorom aktivity jódtyronín-5'-monodejodázy (hlavný enzým konvertujúci  $T_4$ - $T_3$ ). Na potkanoch sa pozorovalo zvýšenie sérového hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH), tyroxínu ( $T_4$ ) a reverzného trijódtyronínu (rT3) a pozoroval sa pokles sérového trijódtyronínu ( $T_3$ ) v dôsledku inhibície dejodácie  $T_4$  na  $T_3$ . Tieto antityreoidné účinky amiodarónu môžu prispievať k jeho elektrofyziologickému pôsobeniu na srdce. Hlavný metabolit, N-deetylamiodarón, má podobné účinky na srdcovú elektrofyziológiu, ako materská zlúčenina.

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: v štúdiu ARREST (porovnanie amiodarónu s placebom) a štúdiu ALIVE (porovnanie amiodarónu s lidokaínom). Primárnym cieľovým ukazovateľom obidvoch štúdií bolo prežitie pacienta do doby prijatia do nemocnice.

V štúdiu ARREST bolo z 504 zúčastnených ambulantných pacientov so zastavením srdca spôsobeným fibriláciou komôr alebo nehmataiteľnou ventrikulárnou tachykardiou rezistentnou na tri alebo viac defibrilačných šokov a adrenalín, 246 pacientov randomizovaných do skupiny, v ktorej sa do periférnej žily rýchlo podalo 300 mg amiodarónu zriedeného v 20 ml glukózy 5 % 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 placebom,  $p = 0,03$ . Po zohľadnení ostatných nezávislých faktorov, ktoré môžu ovplyvniť výsledky, v skupine s amiodarónom v porovnaní s placebom, bol pomer šanci 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, v ktorej sa podávalo placebo viac pacientov hypotenziu (59 % verzus 25 %,  $p = 0,04$ ) a bradykardiu (41 % verzus 25 %,  $p = 0,004$ ).

Do štúdie ALIVE bolo zaradených 347 pacientov s fibriláciou komôr rezistentnou na tri a viac defibrilačných šokov, adrenalín a ďalší defibrilačný šok alebo pacienti s opakovanou fibriláciou komôr po pôvodne úspešnej defibrilácii, ktorým bol podávaný buď amiodarón (5 mg/kg) alebo lidokaín (1,5 mg/kg). Amiodarón výrazne zvýšil šance na resuscitáciu a prijatie do nemocnice 22,8 % pacientom v skupine s amiodarónom (41 pacientov zo 180) a 12 % pacientom v skupine s lidokaínom (20 pacientov zo 167),  $p = 0,009$ . Po zohľadnení ostatných faktorov, ktoré mohli ovplyvniť pravdepodobnosť prežitia, bol pomer šanci 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;  $p = 0,007$ ). Percento pacientov, u ktorých sa po defibrilačnom šoku a podaní začiatkovej dávky lieku objavila zástava srdca bolo výrazne vyššie v skupine liečenej lidokaínom (28,9 %) v porovnaní so skupinou dostávajúcou amiodarón (18,4 %),  $p = 0,04$ .

### Pediatrická populácia

Nevykonalí 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.

Perorálne podanie

- nasycovacia dávka: 10 až 20 mg/kg/deň počas 7 až 10 dní (alebo 500 mg/m<sup>2</sup>/deň, vyjadrená na plochu telesného povrchu tela)
- udržiavacia dávka: má byť použitá najnižšia účinná dávka, nastavená podľa individuálnej odpovede. Môže byť v rozmedzí 5 až 10 mg/kg/deň (alebo 250 mg/m<sup>2</sup>/deň, vyjadrená na plochu telesného povrchu tela)

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 súbežne začať s perorálnou liečbou v obvyklej nasycovacej dávke.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Amiodarón má pomalú eliminačnú rýchlosť a výraznú afinitu k tkanivám. Absorpcia amiodarónium-chloridu z gastrointestinálneho traktu po perorálnom podaní je 50 %. Po jednorazovej dávke sa dosiahnu plazmatické koncentrácie v priebehu 3 až 7 hodín. Na terapeutickú účinnosť je nutná akumulácia amiodarónu v tkanive myokardu. Terapeutické účinky sa môžu očakávať v závislosti od dávky nasýtenia v rozmedzí niekoľkých dní až dvoch týždňov.

### Intravenózne podanie

Maximálny účinok je dosiahnutý 15 minút po i.v. podaní. Po tomto čase liečivo preniká do tkanív a počas 4 hodín plazmatická koncentrácia rýchlo klesá. Na dosiahnutie nasýtenia tkaniva musí liečba

pokračovať intravenóznym alebo perorálnym podaním. V priebehu nasycovania je amiodarón kumulovaný čiastočne v tukovom tkanive a rovnovážny stav sa dosiahne v priebehu jedného až niekoľkých mesiacov.

Vzhľadom na tieto vlastnosti by mala byť podaná odporúčaná nasycovacia dávka, aby sa dosiahlo rýchle nasýtenie tkaniva, čo je predpokladom terapeutickú účinnosti.

Amiodarónium-chlorid má dlhý polčas premeny, ktorý je individuálny v rozmedzí 20 až 100 dní. Hlavná cesta eliminácie je cez pečeň a žlč. 10 % liečiva sa vylučuje renálne. Vzhľadom na nízku renálnu elimináciu sa pacientom s renálnou insuficienciou môžu podávať obvyklé dávky. Po ukončení liečby sa amiodarón vylučuje ešte niekoľko mesiacov.

#### Pediatrická populácia

Nevykonalí sa žiadne kontrolované štúdie v pediatrickej populácii. V limitovaných publikovaných údajoch sa pre pediatrickú populáciu neuvádzali žiadne rozdiely v porovnaní s dospelými.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách chronickej toxicity amiodarón spôsobil pľúcne poškodenia (fibrózu, fosfolipidózu; u škrečkov, potkanov a psov). Predpokladá sa, že pľúcna toxicita je výsledkom tvorby radikálov a narušenia produkcie bunkovej energie. Amiodarón okrem toho spôsobil poškodenie pečene u potkanov. Čo sa týka genotoxicity, vykonal sa Amesov test *in vitro* a mikronukleárny test kostnej drene na myšiach *in vivo*. Obe štúdie priniesli negatívne výsledky.

V 2-ročnej štúdii karcinogenity na potkanoch spôsobil amiodarón nárast folikulárnych nádorov štítnej žľazy (adenómov a/alebo karcinómov) u oboch pohlaví a pri klinicky relevantných expozíciách. Keďže nálezy mutagenity boli negatívne, predpokladá sa pri tomto type nádorovej indukcie skôr epigenetický ako genotoxický mechanizmus. U myší sa karcinómy nepozorovali, pozorovala sa však folikulárna hyperplázia štítnej žľazy závislá od dávky. Tieto účinky na štítnu žľazu u potkanov a myší sú pravdepodobne dôsledkom pôsobenia amiodarónu na syntézu a/alebo uvoľňovanie hormónov štítnej žľazy. Relevancia týchto zistení pre ľudí je malá.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

polysorbát 80 (E433)  
benzylalkohol  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Amiodarónium-chlorid je nekompatibilný s fyziologickým roztokom a môže sa podávať iba v roztoku glukózy 5 %.

Použitie zdravotníckych prístrojov alebo pomôcok obsahujúcich zmäkčovadlá ako DEHP (di-2-etylhexylftalát) v prítomnosti amiodarónu môže spôsobiť vymývanie DEHP do roztoku. Aby sa minimalizovalo riziko vystavenia pacienta účinku DEHP, nariadené infúzie sa majú podávať súpravami, ktoré neobsahujú DEHP, ako sú polyolefinové (PE, PP) alebo sklenené súpravy. Žiadne iné látky sa nesmú pridávať do infúzií amiodarónu.

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

Neotvorené ampulky: 2 roky

#### Pripravený roztok:

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola stanovená na 24 hodín pri 25 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, čas a podmienky uchovávania pred použitím sú v zodpovednosti používateľa a normálne by nemali trvať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 2 až 8 °C, pokiaľ sa riedenie nevykonalo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávajúte v chladničke alebo mrazničke.

Ampulky uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po riedení lieku, pozri časť 6.3.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Jedna škatuľka obsahuje 5 ml ampulky z bezfarebného skla typu I s 3 ml sterilného koncentráту.

Veľkosť balenia:

5, 10 x 5 ml ampulka

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Boli prijaté hlásenia o kryštalizácii lieku Amiodaron hameln 50 mg/ml koncentrát na injekčný/infúzny roztok. Pred použitím je potrebné sterilný koncentrát vizuálne skontrolovať z dôvodu čírosti, prítomnosti viditeľných častíc, zmeny farby a neporušenosti obalu. Roztok sa môže použiť len vtedy, ak je číry, bez častíc a obal je nepoškodený a neporušený. Ako ďalšie preventívne opatrenie zvážte použitie in-line filtrov.

Pred podaním infúzie sa má Amiodaron hameln 50 mg/ml zriediť podľa pokynov s glukózou 5 %. Výsledná koncentrácia, ktorá podľa odporúčania vznikne zriedením jednej ampulky Amiodaronu hameln 50 mg/ml s 250 ml glukózy 5 %, je 0,6 mg/ml amiodarónium-chloridu.

Podáva sa 5 mg na 1 kg telesnej hmotnosti v 250 ml glukóze 5 % počas 20 minút až 2 hodín. Vzhľadom na stabilitu roztoku sa nesmú používať koncentrácie nižšie ako 300 mg na 500 ml a do infúzneho roztoku sa nesmú nepridávať iné lieky (pozri časť 4.2).

Iba na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

hameln pharma gmbh  
Inselstraße 1  
31787 Hameln  
Nemecko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13/0049/18-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2021/07173-ZME

Dátum prvej registrácie: 07.02.2018

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2022