

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amiodaron hameln, 50 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml Amiodaron hameln zawiera 50 mg amiodaronu chlorowodoru, co odpowiada 46,9 mg amiodaronu.

Każda ampułka z 3 ml Amiodaron hameln zawiera 150 mg amiodaronu chlorowodoru.

Jedna ampułka Amiodaron hameln rozcieńczona zgodnie z zaleceniami w 250 ml glukozy 5% umożliwia uzyskanie stężenia 0,6 mg/ml amiodaronu chlorowodoru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Produkt leczniczy zawiera 22,2 mg alkoholu benzylowego w każdym 1 ml.

Każda ampułka 3 ml koncentratu zawiera 66,6 mg alkoholu benzylowego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Przejrzysty, jasnożółty, jałowy roztwór.

pH 3,5–4,5

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Amiodaronu chlorowodorek jest stosowany w leczeniu ciężkich zaburzeń rytmu serca, w przypadkach, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne lub przeciwwskazane:

- arytmie przedsionkowe, w tym migotanie lub trzepotanie przedsionków,
- arytmie węzła przedsionkowo-komorowego oraz nawrotny częstoskurcz węzłowy, np. będący objawem zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a,
- zagrażające życiu arytmie komorowe, w tym trwałe lub nietrwałe częstoskurcz komorowy lub epizody migotania komór.

Amiodaron hameln można zastosować, gdy konieczne jest uzyskanie szybkiego działania leku lub jeśli podanie doustne jest niemożliwe.

Amiodaronu chlorowodorek można stosować przed kardiowersją elektryczną.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpocząć i odpowiednio monitorować wyłącznie w warunkach szpitalnych lub pod nadzorem specjalisty.

Amiodaronu chlorowodorek można stosować wyłącznie, gdy dostępne są urządzenia do monitorowania czynności serca, defibrylacji i stymulacji czynności serca.

Należy wykonać badania czynności tarczycy w stosownych wypadkach przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów.

Dawkowanie

Zazwyczaj zalecana dawka to 5 mg/kg masy ciała, podawana w infuzji dożylniej, trwającej od 20 minut do 2 godzin. Lek należy podawać w postaci roztworu rozcieńczonego w 250 ml glukozy 5%. Następnie infuzję można powtórzyć w dawce do 1200 mg (około 15 mg/kg masy ciała) w maksymalnej objętości 500 ml glukozy 5% na dobę, szybkość infuzji należy dostosować na podstawie reakcji klinicznej (patrz punkt 4.4).

W stanie zagrożenia życia lek można podać – według uznania lekarza – w powolnym dożylnym wstrzyknięciu w dawce 150–300 mg w 10–20 ml glukozy 5%, trwającym co najmniej 3 minuty. Procedurę można powtórzyć po upływie przynajmniej 15 minut. Pacjentów otrzymujących amiodaronu chlorowodurek w ten sposób należy ściśle monitorować, np. w oddziale intensywnej terapii (patrz punkt 4.4).

Zmiana podawania dożylnego na doustne

Niezwłocznie po uzyskaniu właściwej reakcji należy równolegle rozpocząć leczenie doustne, podając zazwyczaj stosowaną dawkę nasycającą (np. 200 mg trzy razy na dobę). Amiodaronu chlorowodurek należy odstawiać stopniowo.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności amiodaronu u dzieci i młodzieży. Obecnie dostępne dane zostały opisane są w punktach 5.1 i 5.2. Ze względu na obecność alkoholu benzyłowego, dożylnie podanie Amiodaronu hameln jest przeciwwskazane u noworodków (patrz punkt 4.3). Amiodaron hameln powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 3 lat (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów ważne jest, aby stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Chociaż brak danych dotyczących innych zaleceń odnośnie dawkowania w tej grupie pacjentów, pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na bradykardię i zaburzenia przewodzenia, w przypadku zastosowania zbyt dużej dawki. Szczególną uwagę należy zwrócić na monitorowanie czynności tarczycy (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.8).

Resuscytacja krążeniowo-oddechowa

Zalecana dawka w przypadku migotania komór/częstoskurczu komorowego bez tętna, odpornego na defibrylację wynosi 300 mg (lub 5 mg/kg masy ciała) rozcieńczonych w 20 ml glukozy 5% w szybkim wstrzyknięciu. Jeżeli migotanie komór nie ustąpi, można rozważyć podanie dodatkowej dawki 150 mg dożylnie (lub 2,5 mg/kg masy ciała).

Informacje na temat niezgodności farmaceutycznych znajdują się w punkcie 6.2.

Zaburzenia czynności wątroby i nerek

Chociaż podczas długotrwałego stosowania doustnego amiodaronu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie stwierdzono konieczności dostosowania dawkowania, należy ściśle monitorować stan kliniczny pacjentów w podeszłym wieku, np. w oddziale intensywnej terapii.

Sposób podawania

Podanie dożylnie.

Podanie w infuzji: Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem znajdują się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, jod lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 (jedna ampułka zawiera około 56 mg jodu).
- Ze względu na zawartość alkoholu benzyłowego, dożylnie podanie Amiodaronu hameln jest przeciwwskazane u noworodków.
- Ciężka niewydolność oddechowa, zapaść krążeniowa lub ciężkie niedociśnienie tętnicze; niedociśnienie, niewydolność serca i kardiomiopatia również stanowią przeciwwskazania do stosowania produktu Amiodaron hameln we wstrzyknięciu dożylnym typu bolus.
- Zaburzenia czynności tarczycy lub zaburzenia czynności tarczycy w wywiadzie (patrz punkt 4.2 i 4.4).
- Bradykardia zatokowa, blok zatokowo-przedsionkowy i zespół chorego węzła zatokowo-przedsionkowego u pacjentów bez stymulatora. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami przewodzenia (blok przedsionkowo-komorowy dużego stopnia, blok dwu- lub trójwiązkowy) lub chorobą węzła zatokowego amiodaron można stosować wyłącznie w wyspecjalizowanych ośrodkach i wyłącznie u pacjentów z wszczepionym stymulatorem serca.
- Jednoczesne stosowanie leków wydłużających odstęp QT (patrz punkt 4.5).
- Ciąża i karmienie piersią. Produkt można stosować wyłącznie w stanie zagrożenia życia, patrz punkty 4.1 4.4 i 4.6.

Powyższe przeciwwskazania nie dotyczą stosowania amiodaronu chlorowodoru w resuscytacji krążeniowo-oddechowej z powodu migotania komór odpornego na defibrylację.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zawiera alkohol benzyłowy (22,2 mg/ml).

Alkohol benzyłowy może powodować reakcje toksyczne i alergiczne.

Minimalna ilość alkoholu benzyłowego, przy której mogą wystąpić objawy toksyczności jest nieznana, ze zwiększonym ryzykiem kumulacji u małych dzieci. Istnieją doniesienia o występowaniu zespołu poważnych zdarzeń niepożądanych i niewydolności oddechowej prowadzących do zgonu (ang. "Gaspings Syndrome"), u noworodków lub wcześniaków, którym podano produkty lecznicze zawierające alkohol benzyłowy (objawy to nagłe wystąpienie zaburzeń oddychania, niedociśnienie tętnicze, bradykardia i zapaść sercowo-naczyniowa). Produkt leczniczy jest przeciwwskazany u noworodków (patrz punkt 4.3) i powinien być stosowany z zachowaniem ostrożności u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 3 lat (patrz punkt 4.2).

Ponieważ alkohol benzyłowy może przenikać przez łożysko, należy zachować ostrożność podczas stosowania tego produktu leczniczego w czasie ciąży (patrz punkt 4.3 i 4.6).

Duże objętości leków zawierających alkohol benzyłowy należy podawać z zachowaniem ostrożności i tylko w razie konieczności, szczególnie u osób z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek ze względu na ryzyko kumulacji i toksyczności (kwasica metaboliczna).

Podawanie:

Amiodaronu chlorowodorek można podawać wyłącznie w oddziale intensywnej opieki i pod stałym nadzorem (monitorowanie zapisu EKG i ciśnienia tętniczego).

Podanie w infuzji dożylniej jest korzystniejsze niż w dożylnym bolusie, ze względu na skutki hemodynamiczne, czasami związane z szybkim wstrzyknięciem (patrz punkt 4.8). Zbyt szybkie podanie lub przedawkowanie może doprowadzić do zapaści krążeniowej (u pacjentów z bradykardią wykazano skuteczność atropiny). Powtarzająca się lub ciągła infuzja do żyły obwodowej może wywołać reakcję w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). Jeżeli planowana jest wielokrotna lub ciągła infuzja, zaleca się podawanie przez wkłucie centralne.

Leku Amiodaron nie należy mieszać z innymi produktami w tej samej strzykawce i nie należy podawać go w jednym wlewie z innymi lekami. Jeśli leczenie amiodaronem powinno być kontynuowane, należy to zrobić we wlewie dożylnym (patrz punkt 4.2).

W przypadku podania w infuzji, wielkość kropli amiodaronu chlorowodoru może się zmniejszać i w razie konieczności należy dostosować szybkość infuzji.

Znieczulenie ogólne (patrz punkt 4.5): Przed zabiegiem należy poinformować anestezjologa, że pacjent przyjmuje amiodaron.

Otrzymano raporty o krystalizacji dla leku Amiodaron hameln, 50 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji:

- Przed podaniem należy obejrzeć każdą ampułkę i sprawdzić, czy nie zawiera kryształów. Roztwór należy stosować tylko wtedy, gdy jest klarowny, bez cząstek stałych, a pojemnik jest nieuszkodzony i nienaruszony.
- Należy rozważyć zastosowanie wewnętrznych filtrów dożylnych z możliwością podłączenia do zestawu infuzyjnego jako dodatkowego środka ostrożności.

Zaburzenia serca:

Należy zachować ostrożność u pacjentów z niedociśnieniem i niewyrównaną kardiomiopatią oraz ciężką niewydolnością serca (patrz także punkt 4.3).

Amiodaron wykazuje słabe działanie proarytmiczne. Zgłaszano przypadki nowych zaburzeń rytmu serca lub nasilenia leczonych, czasami zakończone zgonem. Ważne jest, ale trudne do rozróżnienia, czy wynika to z braku skuteczności leku na skutek jego proarytmicznego działania czy też związane jest to z pogorszeniem czynności serca. Działanie proarytmiczne występuje zwykle w obecności czynników wydłużających odstęp QT, takich jak interakcje z lekami i (lub) zaburzenia elektrolitowe (patrz punkty 4.5 i 4.8). Pomimo wydłużenia odstępu QT, amiodaron wykazuje małą aktywność wywoływania zaburzeń rytmu typu „*Torsade de pointes*”.

Zbyt duża dawka może prowadzić do ciężkiej bradykardii i zaburzeń przewodzenia, z pojawieniem się rytmu komorowego, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub podczas leczenia glikozydami nasercowymi. W takich przypadkach należy przerwać leczenie amiodaronu chlorowodorkiem. W razie potrzeby można podać beta-adrenomimetyk lub glukagon. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu, jeśli bradykardia jest ciężka i objawowa, należy rozważyć wszczęcie rozrusznika.

Działanie farmakologiczne amiodaronu powoduje zmiany w zapisie EKG: wydłużenie odstępu QT (związane z wydłużeniem okresu repolaryzacji) z możliwym powstaniem załamka U i zniekształconego załamka T; zmiany te nie odzwierciedlają toksyczności.

Ciężka bradykardia i blok serca po sofosbuwirze

Zagrażające życiu przypadki bradykardii i bloku serca obserwowano, gdy protokoły leczenia zawierające sofosbuwir były stosowane w skojarzeniu z amiodaronem.

Bradykardia zwykle występowała w ciągu kilku godzin lub dni, ale odległe przypadki były najczęściej obserwowane do 2 tygodni po rozpoczęciu leczenia przeciw HCV.

U pacjentów leczonych według protokołu zawierającego sofosbuwir, amiodaron powinien być stosowany wyłącznie, gdy inne alternatywne leki przeciwararytmiczne nie są tolerowane lub są przeciwwskazane.

Jeżeli jednoczesne stosowanie amiodaronu zostanie uznane za konieczne, zaleca się, aby pacjenci zostali poddani się monitorowaniu kardiologicznemu w warunkach stacjonarnych przez pierwsze 48 godzin jednoczesnego stosowania, po czym należy codziennie monitorować częstość akcji serca w

warunkach ambulatoryjnych lub samodzielnie przez pacjenta, przynajmniej przez pierwsze 2 tygodnie leczenia.

Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu, opisane powyżej monitorowanie pracy serca należy również przeprowadzić u pacjentów, którzy przerwali leczenie amiodaronem w ciągu ostatnich kilku miesięcy i mają rozpocząć leczenie według protokołu zawierającego sofosbuwir.

Wszyscy pacjenci otrzymujący amiodaron w skojarzeniu z protokołem zawierającym sofosbuwir powinni zostać ostrzeżeni o objawach bradykardii i bloku serca oraz powinni zostać poinformowani, aby w razie ich wystąpienia niezwłocznie zasięgnęli porady lekarza.

Pierwotna dysfunkcja przeszczepu (ang. primary graft dysfunction, PGD) po przeszczepie serca:
W badaniach retrospektywnych stosowanie amiodaronu u biorcy przeszczepu przed przeszczepieniem serca wiązało się ze zwiększonym ryzykiem PGD.

PGD to zagrażające życiu powikłanie przeszczepu serca, którego objawami są: dysfunkcja lewo-, prawo- lub dwukomorowa, występująca w ciągu pierwszych 24 godzin od przeszczepu, dla której nie można zidentyfikować przyczyny wtórnej (patrz punkt 4.8). Ciężkie PGD może być nieodwracalne.

W przypadku pacjentów znajdujących się na liście oczekujących na przeszczep serca należy rozważyć zastosowanie alternatywnego leku przeciwarytmicznego możliwie jak najwcześniej przed przeszczepem.

Znieczulenie ogólne:

Należy zachować ostrożność u pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu lub otrzymujących tlenoterapię w dużych dawkach.

U pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu, przyjmujących amiodaron zgłaszano ciężkie powikłania: bradykardię nie odpowiadającą na atropinę, niedociśnienie, zaburzenia przewodzenia, zmniejszoną pojemność minutową serca (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia endokrynologiczne (patrz punkt 4.8):

Amiodaron może wywoływać nadczynność tarczycy, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy w wywiadzie lub u pacjentów, którzy doustnie przyjmują/wcześniej przyjmowali amiodaron. Jeśli podejrzewa się zaburzenia czynności tarczycy należy oznaczyć stężenie hormonu tarczycy (TSH) w surowicy metodą ultraczułą/wysokoczułą (ang. ultrasensitive plasma TSH assay, usTSH). Badania czynności tarczycy powinny być wykonywane w stosownych przypadkach przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów.

Amiodaron zawiera jod i dlatego może zaburzać wychwyt jodu promieniotwórczego. Jednak badania czynności tarczycy (wolna T₃, wolna T₄, usTSH) są możliwe do zinterpretowania. Amiodaron hamuje obwodową konwersję tyroksyny (T₄) do trijodotyroniny (T₃) i może powodować izolowane zmiany biochemiczne (zwiększenie stężenia wolnej T₄ w surowicy, stężenie wolnej T₃ jest nieznacznie zmniejszone lub prawidłowe) u pacjentów z kliniczną eutyreozą. W takich przypadkach nie ma konieczności przerywania leczenia amiodaronem, jeśli nie ma klinicznych lub dodatkowych laboratoryjnych (usTSH) dowodów na chorobę tarczycy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (patrz punkt 4.8):

Wystąpienie duszności lub kaszlu bez odkrztuszenia może być związane z toksycnością płucną, taką jak śródmiąższowe zapalenie płuc. Podczas dożylnego stosowania amiodaronu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc. W przypadku takiego podejrzenia należy wykonać prześwietlenie klatki piersiowej. Należy rozważyć dalsze leczenie amiodaronem, ponieważ śródmiąższowe zapalenie płuc jest zwykle odwracalne, jeżeli leczenie amiodaronem zostanie szybko zakończone. W takim przypadku należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów (patrz punkt 4.8). Objawy kliniczne często ustępują w ciągu kilku tygodni, po czym następuje wolniejsza poprawa parametrów radiologicznych i czynności płuc. Stan niektórych pacjentów może ulec pogorszeniu

pomimo odstawienia amiodaronu chlorowodoru. Zgłaszano przypadki toksycznego działania na płuca prowadzącego do zgonu.

Obserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkich powikłań oddechowych, niekiedy prowadzące do zgonu, zwykle występujące w okresie bezpośrednio po zabiegu (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych); możliwą przyczyną są interakcje z tlenem o dużym stężeniu (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.8):

W ciągu pierwszych 24 godzin dożylnego podawania amiodaronu może wystąpić ciężka niewydolność komórek wątrobowych, która niekiedy prowadzi do zgonu. Dlatego po rozpoczęciu leczenia amiodaronem zalecane jest ściśle monitorowanie aktywności aminotransferaz.

Ciężkie reakcje pęcherzowe:

Zagrażające życiu lub nawet śmiertelne reakcje skórne: zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczna rozplywna martwica naskórka (ang. Toxic Epidermal Necrolysis, TEN) (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią objawy podmiotowe lub przedmiotowe SJS, TEN (np. postępująca wysypka skórna często z pęcherzami lub zmianami na błonach śluzowych), należy natychmiast przerwać leczenie amiodaronem.

Zaburzenia wzroku (patrz punkt 4.8):

W przypadku niewyraźnego lub pogorszonego widzenia należy niezwłocznie wykonać pełne badanie okulistyczne, w tym badanie dna oka. Pojawienie się neuropatii nerwu wzrokowego i (lub) zapalenia nerwu wzrokowego wymaga odstawienia amiodaronu z powodu potencjalnej progresji do utraty wzroku.

Interakcje z innymi lekami (patrz punkt 4.5):

Nie zaleca się stosowania amiodaronu jednocześnie z następującymi lekami: beta-adrenolityki, antagoniści wapnia zwalniający czynność serca (werapamil, diltiazem), drażniące środki przeczyszczające, które mogą powodować hipokaliemię.

W przypadku wystąpienia hipokaliemia, należy ją wyrównać i monitorować odstęp QT. W przypadku wystąpienia zaburzeń rytmu typu „Torsade de pointes” nie należy podawać leków przeciwyrytmicznych, można zastosować stymulację i podać dożylnie magnez.

Podczas jednoczesnego podawaniu amiodaronu i flekainidu zgłaszano zwiększenie stężenia flekainidu w osoczu. Dawkę flekainidu należy odpowiednio zmniejszyć i ściśle monitorować stan pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki mogące wywołać „Torsade de Pointes” lub wydłużające odstęp QT

Do bardziej istotnych leków, wykazujących interakcje z amiodaronem należy: warfaryna, digoksyna, fenytoina i każdy lek wydłużający odstęp QT.

Przeciwwskazane jest leczenie skojarzone z następującymi lekami, które wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.3), ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu „Torsade de pointes”:

- leki przeciwyrytmiczne klasy Ia, np. chinidyna, prokainamid, dyzopiramid;
- leki przeciwyrytmiczne klasy III, np. sotalol, bretylium;
- podawana dożylnie erytromycyna, kotrimoksazol lub pentamidyna;
- niektóre leki przeciwpsychotyczne, np. chloropromazyna, tiorydazyna, flufenazyna, pimozyd, haloperydol, amisulpryd i sertindol;
- preparaty litu i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, np. doksepina, maprotylina, amitryptylina;
- niektóre leki przeciwhistaminowe, np. terfenadyna, astemizol, mizolastyna;

- leki przeciwmalaryczne, np. chinina, meflochina, chlorochina, halofantryna;
- moksyflokscyna.

Fluorochinolony

U pacjentów przyjmujących amiodaron jednocześnie z fluorochinolonami opisywano rzadkie przypadki wydłużenia odstępu QT_c z wystąpieniem częstoskurczu typu „*Torsade de pointes*” lub bez jego wystąpienia. Należy unikać jednoczesnego podawania amiodaronu i fluorochinolonów (jednoczesne stosowanie z moksyflokscyną jest przeciwwskazane, patrz powyżej).

Leki zwalniające czynność serca, powodujące zaburzenia automatyzmu lub przewodzenia serca

Nie zaleca się stosowania amiodaronu jednocześnie z następującymi lekami:

- beta-adrenolityki i antagoniści wapnia z grupy diltiazemu i werapamilu - może wystąpić nasilenie działania chronotropowego ujemnego i spowolnienie przewodzenia,
- Sofosbuwir: Jednoczesne podawanie amiodaronu z protokołami zawierającymi sofosbuwir może prowadzić do ciężkiej objawowej bradykardii. Jeśli nie można uniknąć ich jednoczesnego podawania, zaleca się monitorowanie pracy serca (patrz punkt 4.4).
- drażniące środki przeczyszczające, które mogą powodować hipokaliemię, zwiększając w ten sposób ryzyko wystąpienia częstoskurczu typu „*Torsade de pointes*”; należy stosować inne rodzaje środków przeczyszczających.

Należy zachować ostrożność w przypadku jednoczesnego stosowania następujących leków, które również mogą prowadzić do hipokaliemii i (lub) hipomagnezemii,:

- diuretyków,
- kortykosteroidów stosowanych ogólnoustrojowo,
- tetrakozaktydu,
- amfoterycyny B podawanej dożylnie.

Znieczulenie ogólne

U pacjentów przyjmujących amiodaron poddawanych znieczuleniu ogólnemu zgłaszano potencjalnie ciężkie powikłania, takie jak bradykardia nie odpowiadająca na atropinę, niedociśnienie tętnicze, zaburzenia przewodzenia, zmniejszona pojemność minutowa serca (patrz punkt 4.4).

Obserwowano bardzo rzadkie przypadki ciężkich powikłań oddechowych (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych), czasami prowadzących do zgonu, zwykle występujących w okresie bezpośrednio po zabiegu. Może to być związane z interakcją z tlenem podawanym w dużym stężeniu (patrz punkt 4.4).

Wpływ amiodaronu chlorowodoru na inne produkty lecznicze

Amiodaron i (lub) jego metabolit, desetyloamiodaron, hamują CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 i glikoproteinę P i mogą zwiększać narażenie na ich substraty. Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu, interakcje można obserwować przez kilka miesięcy po odstawieniu tego leku.

Substraty glikoproteiny P

Amiodaron jest inhibitorem glikoproteiny P. Przypuszcza się, że jednoczesne stosowanie amiodaronu z substratami glikoproteiny P wiąże się ze zwiększeniem narażenia na te substraty.

Digoksyna

Podawanie amiodaronu chlorowodoru pacjentom przyjmującym digoksynę powoduje zwiększenie stężenia digoksyny w osoczu, a tym samym pojawienie się objawów podmiotowych i przedmiotowych związanych z dużym stężeniem digoksyny; mogą wystąpić zaburzenia automatyzmu (nasiloną bradykardia) oraz synergiczny wpływ na częstość akcji serca i przewodzenie przedsionkowo-komorowe. Zaleca się obserwację kliniczną, monitorowanie zapisu EKG i oznaczanie parametrów

laboratoryjnych, aby nie przeoczyć objawów toksyczności glikozydów nasercowych. Dawkę digoksyny należy zmniejszyć o połowę.

Dabigatran

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z dabigatranem, ze względu na ryzyko krwawienia. Konieczne może być dostosowanie dawki dabigatranu, zgodnie z zaleceniami dotyczącymi dawkowania.

Substraty CYP2C9

Amiodaron zwiększa stężenie w osoczu substratów CYP 2C9, takich jak doustne leki przeciwzakrzepowe (warfaryna) i fentyoina, poprzez hamowanie izoenzymu 2C9 cytochromu P450.

Warfaryna

Konieczne jest odpowiednie zmniejszenie dawki warfaryny. Należy częściej oznaczać czas protrombinowy, zarówno podczas leczenia amiodaronem, jak i po jego zakończeniu.

Fentyoina

Dawkę fentyoiny należy zmniejszyć, jeśli pojawią się objawy przedawkowania. Należy oznaczać stężenie leku w osoczu.

Substraty CYP2D6

Flekainid

Ponieważ flekainid jest metabolizowany głównie przez CYP 2D6, poprzez hamowanie tego izoenzymu, amiodaron może zwiększać stężenie flekainidu w osoczu. Zaleca się zmniejszenie dawki flekainidu o 50% i monitorowanie stanu pacjenta, aby nie przeoczyć działań niepożądanych. Należy monitorować stężenie flekainidu w osoczu.

Substraty izoenzymu CYP 3A4 cytochromu P450

Podawanie niektórych leków wraz z amiodaronem, który jest inhibitorem CYP 3A4, może skutkować zwiększeniem ich stężenia w osoczu, które może prowadzić do zwiększenia ich toksyczności:

- Cyklosporyna: w przypadku stosowania jednocześnie z amiodaronem stężenie cyklosporyny w osoczu może zwiększyć się nawet dwukrotnie. Aby utrzymać stężenie cyklosporyny w osoczu w zakresie terapeutycznym konieczne może być zmniejszenie jej dawki.
- Statyny: ryzyko toksycznego działania (na przykład rabdomioliza) na mięśnie jest większe podczas podawania amiodaronu jednocześnie ze statynami metabolizowanymi przez CYP 3A4, takimi jak symwastatyna, atorwastatyna i lowastatyna. Podczas leczenia amiodaronem należy stosować statyny niemetalizowane przez CYP 3A4.
- Inne leki metabolizowane przez izoenzym CYP 3A4 cytochromu P450: lidokaina, syrolimus, takrolimus, syldenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamina, ergotamina i kolchicina.

Interakcja z substratami innych izoenzymów CYP cytochromu P450

Badania in vitro wykazały, że amiodaron może także hamować izoenzymy CYP 1A2, CYP 2C19 i CYP 2D6 poprzez swój główny metabolit. Przewiduje się, iż amiodaron podawany jednocześnie z lekami, których metabolizm zależy od CYP 1A2, CYP 2C19 i CYP 2D6, może zwiększać stężenie tych leków w surowicy.

Wpływ innych produktów leczniczych na amiodaronu chlorowoderek

Inhibitory CYP3A4 i CYP2C8 mogą potencjalnie hamować metabolizm amiodaronu i zwiększać narażenie na amiodaron. Podczas leczenia amiodaronem należy unikać inhibitorów CYP 3A4 (na przykład soku grejpfrutowego i niektórych produktów leczniczych). Sok grejpfrutowy hamuje izoenzym CYP 3A4 cytochromu P450 i może zwiększać stężenie amiodaronu w osoczu. Podczas doustnego leczenia amiodaronem należy unikać spożywania soku grejpfrutowego.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane dotyczące narażenia na lek podczas ciąży są nieliczne. Amiodaron i N-desmetyloaminodaron przenikają przez barierę łożyskową i osiagają u niemowląt stężenie odpowiadające 10–25% stężenia w osoczu matki. Najczęstsze powikłania to zaburzenia wzrostu, poród przedwczesny i zaburzenia czynności tarczycy u noworodków. U około 10% noworodków obserwowano niedoczynność tarczycy, bradykardię i wydłużenie odstępu QT. W pojedynczych przypadkach stwierdzono powiększenie tarczycy lub szmery sercowe. Wydaje się, że częstość występowania wad wrodzonych nie jest zwiększona. Należy jednak pamiętać o możliwości wystąpienia wad serca. W związku z tym nie należy stosować amiodaronu w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Należy wówczas ocenić, czy ryzyko nawrotu arytmii zagrażających życiu przeważa nad możliwym zagrożeniem dla płodu. Biorąc pod uwagę długi okres półtrwania amiodaronu, kobiety w wieku rozrodczym powinny planować zajście w ciążę co najmniej pół roku po zakończeniu leczenia, aby uniknąć narażenia zarodka/płodu podczas wczesnego okresu ciąży.

Karmienie piersią

Zarówno substancja czynna, jak i czynny metabolit przenikają do mleka matki. Jeśli w okresie laktacji wymagane jest leczenie amiodaronem lub jeżeli lek był przyjmowany w czasie ciąży, należy przerwać karmienie piersią. Stosowanie jest dozwolone tylko w szczególnych okolicznościach zagrażających życiu określonych w punktach 4.1, 4.3 i 4.4.

Płodność

U mężczyzn po długotrwałym leczeniu stwierdzono podwyższone stężenia hormonu luteinizującego (LH) i hormonu folikulotropowego (FSH) w surowicy, co wskazuje na zaburzenie czynności jąder.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Amiodaronu chlorowodorek może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstsze działania niepożądane zgłaszane podczas dożylnego stosowania amiodaronu chlorowodorku to zapalenie żył w miejscu podania infuzji, bradykardia i niedociśnienie.

Tabela 1: Częstość niepożądanego działania

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (od ≥ 1/100 to < 1/10)	Niezbyt często (od ≥ 1/1 000 to < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 to < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						- Istnieją pojedyncze doniesienia dotyczące występowania ziarninaków szpiku kostnego u pacjentów przyjmujących amiodaron. Znaczenie kliniczne tego nie jest znane. - Neutropenia

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (od ≥ 1/100 to < 1/10)	Niezbyt często (od ≥ 1/1 000 to < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 to < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
						- Agranulocytoza
Zaburzenia układu immunologicznego					- Wstrząs anafilaktyczny.	Obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego)
Zaburzenia endokrynologiczne					Zespół nieadekwatnego wydzielania wazopresyny (SIADH).	- Nadczynność tarczycy, niekiedy prowadząca do zgonu (patrz punkt 4.4). - Niedoczynność tarczycy.
Zaburzenia psychiczne		Zmniejszone libido				- Majaczenie (w tym splątanie). - Omamy
Zaburzenia układu nerwowego		Drżenie pozapiramidowe.	Obwodowa neuropatia czuciowo-ruchowa i (lub) miopatia, zwykle odwracalna po odstawieniu leku.		- Łagodne nadciśnienie śródczaszkowe (guz rzekomy mózgu). - Ból głowy.	
Zaburzenia oka	U niemal każdego pacjenta stwierdza się mikrozłogi na przedniej powierzchni rogówki. Zwykle są one ograniczone do obszaru poniżej źrenicy. Mogą być związane z widzeniem otoczki wokół źródła światła lub rozmytym widzeniem. Zaburzenia zwykle ustępują 6–12 miesięcy po odstawieniu amiodaronu chlorowodoru.					Neuropatia / zapalenie nerwu wzrokowego, które może prowadzić do utraty wzroku (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia serca		Bradykardia zależna od			- Ciężka bradykardia (w	Zaburzenia rytmu typu <i>torsades de</i>

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (od ≥ 1/100 to <1/10)	Niezbyt często (od ≥ 1/1 000 to < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 to < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
		dawki.			<p>przypadku zaburzeń czynności węzła zatokowego i u osób w podeszłym wieku) lub (rzadziej) zahamowanie zatokowe: może to wymagać przerwania leczenia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wystąpienie nowych - i zaostrzenie istniejących - zaburzeń rytmu serca, które mogą doprowadzić do zatrzymania czynności serca (patrz także punkty 4.4 i 4.5). - Zaburzenia przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy). 	<i>pointes</i> (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia naczyniowe		<p>Niedociśnienie i przyspieszenie czynności serca bezpośrednio po wstrzyknięciu. Zaburzenia te są generalnie umiarkowane i przemijające. Zgłaszano przypadki ciężkiego niedociśnienia lub wstrząsu po przedawkowaniu lub zbyt szybkim podaniu (wstrzyknięciu w bolusie).</p>			Uderzenia gorąca	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często (od $\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ to $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ to $< 1/1\ 000$)	Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia					<ul style="list-style-type: none"> - Śródmiąższowe zapalenie płuc lub zwłóknienie, czasami prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.4). - Ostry zespół zaburzeń oddechowych dorosłych, czasami prowadzący do zgonu. - Skurec oskrzeli i (lub) bezdech u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami oddychania, szczególnie u pacjentów z astmą. 	
Zaburzenia żołądka i jelit					Nudności	Zapalenie trzustki (ostre).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych					<ul style="list-style-type: none"> - Łagodne do umiarkowanego zwiększenie aktywności aminotransferaz (1,5 do 3 razy powyżej normy) na początku leczenia, które często jest przemijające i ustępuje samoistnie po zmniejszeniu dawki. - Ostre zaburzenia czynności wątroby, ze zwiększeniem aktywności aminotransferaz w surowicy i (lub) żółtaczką, w tym niewydolność wątroby, czasami 	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (od ≥ 1/100 to <1/10)	Niezbyt często (od ≥ 1/1 000 to < 1/100)	Rzadko (≥ 1/10 000 to < 1/1 000)	Bardzo rzadko (< 1/10 000)	Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
					prowadząca do zgonu (patrz punkt 4.4).	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wyprysk			Potliwość	- Pokrzywka. - Ciężka reakcja skórna w postaci toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN)/zespołu Stevensa-Johnsona (SJS), pęcherzowego zapalenia skóry i reakcji polekowej z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej						Ból pleców.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi						Zmniejszone libido
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		W miejscu wstrzyknięcia lub infuzji: ból, rumień, obrzęk, martwica, wynaczynienie, naciek, stan zapalny, stwardnienie, zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żył, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie, zmiany zabarwienia skóry.		Alkohol benzylowy będący substancją pomocniczą może powodować reakcje uczuleniowe.		
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach						Pierwotna dysfunkcja przeszczepu serca po przeszczepieniu serca (patrz punkt 4.4).

Zgłoszono kilka przypadkach różnych objawów klinicznych, wskazujących na reakcje nadwrażliwości, takich jak: zapalenie naczyń, pogorszenie czynności nerek ze zwiększeniem stężenia kreatyniny, małopłytkowość, anafilaksja.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych

Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak danych na temat przedawkowania amiodaronu podawanego dożylnie.

W przypadku ostrego przedawkowania lub zbyt szybkiego podania dożylnego można zaobserwować następujące objawy: nudności, wymioty, zaparcie, nasilone pocenie się, bradykardię i wydłużenie odstępu QT. Po znacznym przedawkowaniu może również wystąpić niedociśnienie, blok serca i częstoskurcz typu „*Torsades de Pointes*”. W wyjątkowych przypadkach może wystąpić nadczynność tarczycy.

Po znacznym przedawkowaniu należy monitorować zapis EKG. Należy rozważyć przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej terapii. Niedociśnienie można wyrównać podając w infuzji płyny lub leki zwężające naczynia krwionośne. Wskazane może być zastosowanie alfa- lub beta-adrenomimetyków lub czasowa stymulacja. Należy unikać podawania leków przeciwarrytmicznych klasy Ia i III, ponieważ powodują one wydłużenie odstępu QT i sprzyjają wystąpieniu częstoskurczu typu „*Torsades de Pointes*”. Należy stosować leczenie podtrzymujące i objawowe.

Ani amiodaronu, ani jego metabolitów nie można usunąć za pomocą dializy.

Ze względu na farmakokinetykę amiodaronu należy odpowiednio i przez długi czas kontrolować stan pacjenta, szczególnie czynność serca.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki nasercowe, leki przeciwarrytmiczne, klasa III

Kod ATC: C01BD01

Amiodaron jest dwujodową pochodną benzofuranu i jest zaliczany do leków przeciwarrytmicznych klasy III, ze względu na zdolność do wydłużania czasu trwania potencjału czynnościowego serca w miocytach przedsionkowych i komorowych poprzez hamowanie czynności kanałów potasowych K^+ w sercu (zablokowanie głównie szybkiego komponentu opóźnionego potasowego prądu prostującego, I_{Kr}). Wydłuża tym samym okres refrakcji potencjału czynnościowego, powodując hamowanie arytmii ektopowych i nawrotnych oraz wydłużenie odstępu QTc w EKG. Ponadto amiodaron hamuje również

kanały sodowe Na⁺ (efekt klasy I) oraz kanały wapniowe Ca²⁺ (efekt klasy IV) w sercu. To ostatnie działanie może prowadzić do spowolnienia przewodzenia w węzle zatokowo-przedsionkowym i przedsionkowo-komorowym.

Wydaje się, że podczas długotrwałego podawania, amiodaron hamuje również migrację kanałów jonowych z retikulum endoplazmatycznego do błony komórkowej w kardiomiocytach, w związku z czym może wykazywać działanie elektrofizjologiczne podczas długotrwałego podawania.

Ponadto amiodaron jest niekompetycyjnym antagonistą zarówno receptorów beta-, jak i alfa-adrenergicznych, a zatem wywiera działanie hemodynamiczne: rozszerza tętnice wieńcowe i naczynia obwodowe, co prowadzi do obniżenia ciśnienia tętniczego. Wydaje się, że właściwości beta-adrenolityczne amiodaronu powodują ujemne działanie inotropowe, chronotropowe i dromotropowe. Niektóre działania amiodaronu przypominają skutki niedoczynności tarczycy, co może wynikać z zahamowania syntezy hormonu tarczycy. Amiodaron jest silnym inhibitorem aktywności 5'-monodejodynazy jodotyroniny (głównego enzymu konwertującego T4–T3). U szczurów obserwowano zwiększenie stężenia hormonu stymulującego tarczycę (TSH), tyroksyny (T4) i trijodotyroniny odwrotnej (rT3) w surowicy oraz zmniejszenie stężenia trijodotyroniny (T3) w surowicy w wyniku zahamowania dejodynacji T4 do T3. To działanie przeciwtarczycowe amiodaronu może przyczynić się do jego działania elektrofizjologicznego na serce. Główny metabolit, N-desetyloamiodaron, wykazuje wpływ elektrofizjologiczny na serce podobny do substancji macierzystej.

Bezpieczeństwo i skuteczność amiodaronu podawanego dożylnie u pacjentów z zatrzymaniem krążenia w warunkach pozaszpitalnych, w wyniku migotania komór odpornego na defibrylację, oceniano w dwóch badaniach z podwójnie ślepą próbą: badaniu ARREST, w którym porównywano amiodaron z placebo oraz badaniu ALIVE, w którym porównywano amiodaron z lidokainą. Pierwszorzędowym punktem końcowym obu badań była liczba pacjentów, którzy przeżyli do momentu przyjęcia do szpitala.

W badaniu ARREST 504 pacjentom z pozaszpitalnym zatrzymaniem krążenia w wyniku migotania komór lub częstoskurczu komorowego bez tętna, opornego na 3 lub więcej defibrylacji i epinefryną podano albo 300 mg amiodaronu rozcieńczonego w 20 ml glukozy 5% w szybkim wstrzyknięciu do żyły obwodowej (246 pacjentów) albo placebo (258 pacjentów). U 197 pacjentów (39%), którzy przeżyli transport do szpitala, amiodaron znacznie zwiększył szanse resuscytacji i hospitalizacji: 44% w grupie leczonej amiodaronem, w porównaniu do 34% w grupie otrzymującej placebo (p = 0,03). Po skorygowaniu o inne niezależne czynniki prognostyczne, skorygowany współczynnik przeżycia do momentu przyjęcia do szpitala wynosił 1,6 (95% przedział ufności, 1,1 - 2,4; p = 0,02) w grupie otrzymującej amiodaron w porównaniu z grupą placebo. Częstość występowania niedociśnienia (59% w stosunku do 25%, p = 0,04) i bradykardii (41% w porównaniu do 25%, p = 0,004) była większa u pacjentów otrzymujących amiodaron niż u pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniu ALIVE 347 pacjentom z migotaniem komór opornym na 3 lub więcej defibrylacji, epinefryną i kolejną defibrylację lub z migotaniem komór nawracającym po początkowej udanej defibrylacji podano amiodaron (5 mg/kg) lub lidokainę (1,5 mg/kg). Amiodaron znacznie zwiększył szanse resuscytacji i hospitalizacji: 22,8% w grupie otrzymującej amiodaron (41 spośród 180 pacjentów) w porównaniu do 12% w grupie otrzymującej lidokainę (20 spośród 167 pacjentów), p = 0,009. Po skorygowaniu o inne czynniki wpływające na prawdopodobieństwo przeżycia, skorygowany współczynnik przeżycia do momentu przyjęcia do szpitala wynosił 2,49 (95% przedział ufności, 1,28 - 4,85; p = 0,007) w grupie otrzymującej amiodaron w porównaniu z grupą otrzymującą lidokainę. Odsetek pacjentów, u których po defibrylacji utrzymało się zatrzymanie krążenia po podaniu badanego leku, był istotnie większy w grupie otrzymującej lidokainę (28,9%) niż w grupie otrzymującej amiodaron (18,4%), p = 0,04.

Dzieci i młodzież:

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży.

W opublikowanych badaniach, bezpieczeństwo amiodaronu oceniano u 1118 pacjentów pediatrycznych, z różnego typu zaburzeniami rytmu serca. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów pediatrycznych zastosowano następujące dawki.

Podanie doustne:

- Dawka nasycająca: 10 do 20 mg/kg/dobę przez 7 do 10 dni (lub 500 mg/m²/dobę, jeśli przeliczano na m²).
- Dawka podtrzymująca: należy zastosować najmniejszą dawkę skuteczną; w zależności od indywidualnej reakcji pacjenta można zastosować dawki w zakresie od 5 do 10 mg/kg/dobę (lub 250 mg/m²/dobę, jeśli przeliczano na m²).

Podanie dożylnie:

- Dawka nasycająca: 5 mg/kg masy ciała przez 20 minut do 2 godzin.
- Dawka podtrzymująca: 10 do 15 mg/kg/dobę przez kilka godzin do kilku dni.

W razie konieczności można jednocześnie rozpocząć leczenie doustne, stosując zwykłą dawkę nasycającą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Amiodaron wykazuje powolne tempo eliminacji i znaczne powinowactwo do tkanek. Wchłanianie amiodaronu chlorowodoru z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym wynosi 50%. Po podaniu pojedynczej dawki amiodaron osiąga maksymalne stężenie w osoczu w ciągu 3–7 godzin. Ze względu na skuteczność terapeutyczną, konieczna jest kumulacja amiodaronu w tkance mięśnia sercowego. W zależności od dawki nasycającej działanie terapeutyczne może nastąpić po okresie od kilku dni do dwóch tygodni.

Podanie dożylnie

Po wstrzyknięciu maksymalne działanie osiąga się po 15 minutach. Po tym czasie następuje dystrybucja do tkanek i szybkie zmniejszenie stężenia leku w osoczu, w ciągu 4 godzin.

Aby uzyskać wysycenie tkanki, należy kontynuować leczenie dożylnie lub doustnie. Podczas fazy wysycania amiodaron gromadzi się zwłaszcza w tkance tłuszczowej. Stan równowagi dynamicznej osiąga się w okresie od jednego do kilku miesięcy.

Ze względu na te właściwości, należy podać zalecaną dawkę nasycającą, aby osiągnąć szybkie wysycenie tkanki, co jest warunkiem skuteczności terapeutycznej.

Amiodaronu chlorowodorek ma długi okres półtrwania, który wykazuje zmienność międzyosobniczą i wynosi 20 - 100 dni.

Amiodaron eliminowany jest głównie przez wątrobę z żółcią. 10% leku jest wydalane z moczem. Ze względu na niewielką eliminację przez nerki, pacjentom z niewydolnością nerek można podawać zazwyczaj stosowaną dawkę.

Po odstawieniu amiodaron jest wydalany przez kilka miesięcy.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży. Ograniczone dostępne dane dotyczące dzieci i młodzieży nie wykazują różnic w porównaniu do danych dla pacjentów dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności przewlekłej wykazały, że amiodaron powoduje uszkodzenie płuc (zwłóknienie, fosfolipidozę, u chomików, szczurów i psów). Toksyczny wpływ na płuca wynika z powstawania rodników i zaburzeń wytwarzania energii w komórkach. Ponadto amiodaron powoduje uszkodzenie wątroby u szczurów. W ramach badania genotoksyczności przeprowadzono badanie *in vitro* Ames oraz *in vivo* badanie mikrojąder komórek szpiku kostnego myszy. Wyniki obu badań były negatywne.

W trwającym dwa lata badaniu rakotwórczości na szczurach, amiodaron powodował istotne klinicznie zwiększenie liczby guzów pęcherzykowych tarczycy (gruczolaki i (lub) raki) u obu płci. Ponieważ nie

stwierdzono działania mutagenne, przypuszcza się, że do indukcji tego typu nowotworu dochodzi raczej w wyniku mechanizmu epigenetycznego niż działania genotoksycznego. Nie odnotowano powstawania nowotworów u myszy, zaobserwowano jednak zależny od dawki rozrost pęcherzykowy tarczycy. To działanie na tarczycę u szczurów i myszy wynika najprawdopodobniej z wpływu amiodaronu na syntezę i (lub) uwalnianie hormonów tarczycy. Znaczenie tych obserwacji w odniesieniu do ludzi jest małe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80 (E433)
Alkohol benzylowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Amiodaronu chlorowoderek jest niekompatybilny z fizjologicznym roztworem soli i można go podawać jedynie we wstrzyknięciu dożylnym po rozcieńczeniu w roztworze glukozy 5%.

Amiodaron może prowadzić do uwalniania substancji zmiękczej DEHP (ftalan dwu-2-etyloheksylu) do roztworu w przypadku stosowania sprzętu medycznego zawierającego DEHP. W celu zminimalizowania narażenia na DEHP należy podawać amiodaron w roztworze do infuzji stosując zestawy niezawierające DEHP, na przykład wykonane z poliolefinu (PE, PP) lub ze szkła. Do roztworu amiodaronu do infuzji nie wolno dodawać żadnych innych substancji.

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Zamknięte ampułki: 2 lata

Roztwory gotowe do użycia:

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność roztworu przez 24 godziny w 25°C.

Z przyczyn mikrobiologicznych produkt leczniczy należy użyć natychmiast po rozcieńczeniu. Jeśli produkt nie zostanie użyty natychmiast, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem. Zwykle czas przechowywania nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2 do 8°C, chyba że rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Przechowywać ampułki w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każde tekturowe pudełko zawiera ampułki o pojemności 5 ml z bezbarwnego szkła typu I, z 3 ml jałowego koncentratu.

Wielkości opakowań:
5, 10 ampulek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Otrzymano zgłoszenia o krystalizacji dla leku Amiodaron hameln, 50 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji. Przed użyciem należy ocenić wzrokowo jałowy koncentrat, uwzględniając przejrzystość, obecność cząstek stałych, zmiany koloru i integralność pojemnika. Roztwór można zastosować tylko wtedy, gdy jest przezroczysty, bez cząstek stałych a pojemnik nieuszkodzony i nienaruszony. Należy rozważyć zastosowanie wewnętrznych filtrów dożylnych z możliwością podłączenia do zestawu infuzyjnego jako dodatkowego środka ostrożności.

Przed podaniem w infuzji dożylny produkt leczniczy Amiodaron hameln należy rozcieńczyć zgodnie z instrukcją w roztworze glukozy 5%. Jedną ampulkę Amiodaron hameln należy rozcieńczyć w 250 ml roztworu glukozy 5%, aby uzyskać stężenie 0,6 mg/ml amiodaronu chlorowodoru.

Podawać 5 mg/kg masy ciała w 250 ml roztworu glukozy 5% przez okres od 20 minut do 2 godzin. Roztwór amiodaronu o stężeniu mniejszym niż 300 mg w 500 ml jest niestabilny i nie należy go stosować. Nie należy również dodawać żadnych innych produktów leczniczych do podawanego roztworu (patrz punkt 4.2).

Tylko do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

hameln pharma gmbh
Inselstraße 1
31787 Hameln
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

24796

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2018-06-27

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2022-05-10