

**Příloha č. 3 k rozhodnutí o prodloužení registrace sp.zn. sukls31037/2008
a příloha k sp.zn.: sukls84062/2011**

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sedacoron
Injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Amiodaroni hydrochloridum 150 mg ve 3 ml (1 ampule)
Pomocné látky: benzylalkohol.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Roztok pro intravenózní podání
Popis přípravku: čirý bezbarvý až světle žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Amiodaron je indikován pouze k léčbě těžkých poruch rytmu, zvláště u:
- těžkých supraventrikulárních poruch rytmu s rychlou frekvencí komor,
- tachykardie spojené s Wolff-Parkinson-Whiteovým syndromem,
doložených symptomatických a hemodynamicky závažných poruch rytmu (komorové tachykardie, závažné formy komorových extrasystol).

Intravenózní podání amiodaronu je vhodné zejména tam, kde je nutno dosáhnout rychlé odpovědi nebo kde perorální podání není možné.

Přípravek je určen k léčbě dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Intravenózní infuze

Počáteční dávka: obvykle 5 mg amiodaronu/kg tělesné hmotnosti podáno v 250 ml 5 % glukózy v rozmezí 20 minut až 2 hodin. Tuto infuzi lze opakovat 2 - 3krát během 24 hodin. Rychlost podávání je třeba stanovit na základě klinické odpovědi pacienta. Terapeutické účinky se objeví během prvních minut podávání a pak se postupně snižují. Podle toho je tedy třeba infuzi regulovat.

Udržovací dávka: 10 až 20 mg amiodaronu/kg tělesné hmotnosti za 24 hodin (obvykle 600 - 800 mg/24 hodin, ne více než 1200 mg/24 hodin s 250 ml 5% glukózy) po dobu několika dnů. Od prvního dne lze podávání infuze nahradit perorálním podáváním. Při recidivách arytmií lze znovu použít krátkodobou infuzi.

Intravenózní injekce

Intravenózní injekce se podává jen ve zcela výjimečných případech.

Obvykle se podává 5 mg amiodaronu/kg tělesné hmotnosti, pomalu během alespoň 3 minut. Opakované podání injekce je možné nejdříve za 15 minut. V další terapii je třeba pokračovat i.v. infuzí. Přípravek nelze mísit s jinými léčivy v téže injekční stříkačce.

Způsob podání: Viz 6.6 též Návod k užití, 6.2 Inkompatibility

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost amiodaronu u dětí nebyla stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodech 5.1 a 5.2.

Vzhledem k přítomnosti benzylalkoholu je nitrožilní podání amiodaronu kontraindikováno u novorozenců, kojenců a dětí do 3 let.

4.3 Kontraindikace

- Sinusová bradykardie a sinoatriální bloky.
- Sick sinus syndrom, pokud pacient nemá zaveden kardiostimulátor (riziko sinusové zástavy).
- Atrioventrikulární blok, bi- nebo tri-fascikulární blokáda, pokud pacient nemá kardiostimulátor. V takových případech lze amiodaron intravenózně podat pouze na specializovaném pracovišti při zajištěném elektrosystolickém pacingu.
- Těžká arteriální hypotenze, oběhové selhávání.
- Thyreoidální dysfunkce.
- Přecitlivělost na jód a přecitlivělost na amiodaron nebo kteroukoliv složku přípravku.
- Kombinovaná léčba s léky, které mohou způsobit "torsade de pointes".
- Jaterní insuficience.
- Laktace.
- Intravenózní injekce amiodaronu je kontraindikována v případě hypotenze, těžké respirační nedostatečnosti, dekompenzované kardiomyopatie, těžkého srdečního selhávání.
- Vzhledem k přítomnosti benzylalkoholu je nitrožilní podání amiodaronu kontraindikováno u novorozenců, kojenců a dětí do 3 let.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Podávání amiodaronu intravenózní injekcí se obecně nedoporučuje vzhledem k riziku poruch hemodynamiky (těžká hypotenze, oběhový kolaps), pokud je to možné, je třeba vždy dát přednost infuzi.

Intravenózní injekci podávat jen v krajním případě, kdy ostatní možnosti léčby selhaly a vždy jen na koronární jednotce intenzivní péče za neustálého monitorování EKG.

Dávku 5 mg amiodaronu/kg tělesné hmotnosti je nutno podávat vždy během nejméně 3 minut. Intravenózní injekci nelze opakovat dříve než za 15 minut po první injekci, a to i kdyby druhá dávka činila pouze množství odpovídající 1 ampuli, hrozí nevládnutelné oběhové selhání.

Přípravek nelze mísit s jinými léky ve stejné stříkačce. Pokud je nutno v terapii pokračovat, je třeba přejít na intravenózní infuzi.

Je nutné zabránit hypokalémii, případně ji upravit, pokud již vznikla. Je třeba monitorovat QT interval a objeví-li se "torsade de pointes", neměla by být podávána antiarytmika, ale je třeba zavést kardiostimulaci, dále je možné podat magnézium intravenózně.

Bezpečnost podávání přípravku dětem nebyla ověřena.

Přípravek obsahuje benzylalkohol (20mg/ml).

Benzylalkohol může způsobit toxické a alergické reakce u kojenců a dětí do 3 let.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace amiodaronu s léky, které mohou vyvolat "torsade de pointes", jsou kontraindikovány. Jsou to:

- antiarytmika: třídy Ia (látky chinidinového typu), bepridil, sotalol;
- další látky bez antiarytmického účinku: např. vinkamin, sultoprid, erythromycin (intravenózně), pentamidin (parenterálně).

Dále nelze doporučit kombinace s těmito látkami:

- beta-blokátory a některé blokátory kalciového kanálu (verapamil, diltiazem) - může dojít k poruchám automaticity (vážná bradykardie) nebo vedení;
- stimulující laxativa, která mohou způsobit hypokalémii a tedy riziko "torsade de pointes", ostatní laxativa používat lze;
- flekainid, mexiletin - při současném užívání zároveň s amiodaronem může dojít ke zvýšení jejich plazmatických hladin a zvyšuje se tak riziko závažných nežádoucích účinků (nedoporučuje se ani kombinace s dalšími antiarytmiky třídy Ib a Ic).

Jen s velkou opatrností lze amiodaron kombinovat s následujícími léky:

Látky, které mohou způsobit hypokalémii:

- diuretika způsobující hypokalémii, samotná i v kombinaci;
- systémové kortikoidy, tetracosactid;
- amfotericin B (intravenózně).

Další interakce

Perorální antikoagulancia

Amiodaron potencuje účinek perorální antikoagulační léčby. Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení je tedy vhodné častěji monitorovat hladinu protrombinu a upravit dávkování antikoagulancia během terapie amiodaronem a po jejím skončení.

Digoxin

Mohou se objevit poruchy automaticity (vážná bradykardie) nebo atrioventrikulárního vedení (synergické působení). Kromě toho nelze vyloučit vzestup plazmatické hladiny digoxinu (vzhledem k poklesu jeho clearance). Jsou nutné klinické, laboratorní a EKG kontroly, případně úprava dávkování digoxinu.

Fenytoin

Nelze vyloučit vzestup plazmatické koncentrace fenytoinu se známky předávkování (zvláště neurologické příznaky), je nutné klinické a laboratorní sledování a případná úprava dávek fenytoinu.

Celková anestézie, oxygenoterapie

Byly zaznamenány potenciálně vážné komplikace u pacientů s celkovou anestézií: bradykardie neodpovídající na atropin, hypotenze, poruchy vedení, snížený srdeční výdej. Dále bylo zaznamenáno několik případů vážných respiračních komplikací, někdy i s fatálním zakončením, nejčastěji krátce po chirurgickém výkonu (syndrom akutní respirační tísně dospělých), které lze dát do souvislosti s podáním vyšších koncentrací kyslíku. Anesteziolog by měl být před operací vždy informován, že pacient je léčen amiodaronem.

Cyklosporin

Nelze vyloučit vzestup plazmatické koncentrace cyklosporinu vzhledem k jeho snížené clearance; je třeba upravit dávky.

Tricyklická antidepressiva, fenothiaziny, astemizol nebo terfenadin

Mohou prodlužovat QT interval a zvyšovat riziko ventrikulárních arytmií (zvláště "torsade de pointes").

4.6 Těhotenství a kojení

Vzhledem ke svým účinkům na štítnou žlázu plodu může být amiodaron v těhotenství podáván jen ve zvlášť závažných případech, kdy jiné způsoby léčby selhaly nebo nejsou možné. Léčba by měla trvat jen co nejkratší dobu.

Amiodaron je vylučován ve významném množství do mateřského mléka, v období laktace je tedy kontraindikován.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k indikacím bezpředmětné.

4.8 Nežádoucí účinky

S jistou četností se mohou vyskytnout tyto dále definované nežádoucí účinky:

velmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy imunitního systému

Velmi vzácné: anafylaktický šok byl velmi výjimečně zaznamenán po podání intravenózní injekce , benigní intrakraniální hypertenze

Srdeční poruchy

Časté: Středně výrazná bradykardie. V některých případech, zvláště u starších jedinců, může být bradykardie výraznější, výjimečně může dojít i k sinusové zástavě, což vyžaduje přerušení léčby.

Méně časté: Byly zaznamenány i případy vzniku arytmie nebo zhoršení arytmie již existující, někdy následované srdeční zástavou. V současné době nelze jednoznačně říci, které z těchto stavů byly způsobené podáním amiodaronu a které již existujícími kardiálními obtížemi nebo nedostatečně účinnou terapií. Nicméně tyto nežádoucí účinky se objevují méně často než u ostatních antiarytmik a obvykle k nim dochází v souvislosti s některými lékovými interakcemi nebo elektrolytovými poruchami.

Cévní poruchy

Časté: Pokles krevního tlaku, obvykle mírný a přechodný. Případy těžké hypotenze nebo kolapsu byly zaznamenány po předávkování nebo příliš rychlém injekčním podání.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

Velmi vzácné: bronchospasmus a/nebo apnoe u těžké respirační nedostatečnosti a zvláště u astmatických pacientů.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea (po intravenózní injekci).

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté: Na počátku léčby se může vyskytnout mírný vzestup transamináz (na 1,5-3násobek normálních hodnot). Obvykle vymizí se snížením dávek nebo i spontánně.

Časté: Bylo zaznamenáno několik případů akutních jaterních poruch se zvýšenou sérovou hladinou transamináz a/nebo žloutenkou, některé i s fatálním zakončením. V takových případech je nutno terapii vysadit. Monitorování jaterních funkcí lze doporučit v každém případě.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné: pocení.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi vzácné: Intravenózní infuze může způsobit zánět žil, lze mu zabránit použitím žilního katetru. Návaly horka.

4.9 Předávkování

O předávkování intravenózním amiodaronem nejsou k dispozici žádné informace. Existují omezené údaje o akutním předávkování amiodaronem podaným perorálně. Bylo zaznamenáno několik málo případů sinusové bradykardie, srdeční zástavy, záchvatů komorové tachykardie, "torsade de pointes", oběhového selhání a poškození jater.

Léčba je symptomatická. Pacient by měl být pečlivě sledován (zejména krevní tlak a EKG).

Neexistuje specifické antidotum. Lék nemůže být z těla odstraněn hemodialýzou. Případná bradykardie může být léčena atropinem, beta-adrenergními agonisty, glukagonem nebo zavedením dočasného kardiostimulátoru.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiarytmikum
(III. třída podle Vaughan-Williamsovy klasifikace)

Antiarytmické

Prodloužení 3. fáze akčního potenciálu, které vede k poklesu proudu draslíku.

Toto prodloužení není ovlivněno srdeční frekvencí.

Snížení sinusové automaticity vedoucí k bradykardii neodpovídající na podání atropinu.

Nekompetitivní alfa- a beta-adrenergní inhibice.

Zpomalení sinoatriálního, atriálního a nodálního vedení, které je výraznější, pokud je rytmus rychlý.

Intraventrikulární vedení není ovlivněno.

Prodloužení refrakterní periody a snížení excitability myokardu na atriální, nodální i ventrikulární úrovni.

Zpomalení vedení a prodloužení refrakterní periody v přídatných atrioventrikulárních spojích.

Antianginózní

Střední pokles periferního cévního odporu a snížení srdeční frekvence vedoucí k poklesu spotřeby kyslíku.

Nekompetitivní alfa- a beta-adrenergní inhibice.

Zvýšení koronárního průtoku díky přímému účinku na hladké svalstvo koronárních arterií.

Udržování srdečního výdeje díky poklesu aortálního tlaku a periferního cévního odporu.

Jiné

Amiodaron má jen mírný negativně inotropní účinek, zvláště při intravenózním podání.

Nebyly provedeny žádné kontrolované pediatrické studie.

V publikovaných studiích byla hodnocena bezpečnost amiodaronu u 1118 dětských pacientů s různými arytmiemi. V pediatrických klinických studiích byly užity následující dávky.

Perorální:

– Úvodní dávka: 10 až 20 mg/kg/den po dobu 7 až 10 dní (nebo 500 mg/m²/den vyjádřeno na metr čtvereční povrchu těla).

– Udržovací dávka: měla by být užita nejnižší účinná dávka; v závislosti na individuální odpovědi se může pohybovat mezi 5 a 10 mg/kg/den (nebo 250 mg/m²/den vyjádřeno na metr čtvereční povrchu těla).

Intravenózní:

- Úvodní dávka: 5 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 20 minut až 2 hodin.

- Udržovací dávka: 10 až 15 mg/kg/den v rozmezí od několika hodin do několika dní.

V případě potřeby může být současně zahájena perorální terapie do obvyklé nasycovací dávky.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Koncentrace amiodaronu v krvi dosažená po intravenózním podání rychle klesá, protože látka proniká do tkání. Amiodaron má maximální účinek 15 minut po i.v. podání, do 4 hodin účinek vymizí. Pokud se injekce nezopakuje, látka se postupně vyloučí. Zásoby ve tkáních se tvoří až po opakovaných injekcích nebo při pokračování terapie perorálním podáváním.

Nebyly provedeny žádné kontrolované pediatrické studie. V omezených publikovaných údajích, jež jsou k dispozici u pediatrických pacientů, nebyly zaznamenány žádné rozdíly v porovnání s dospělými pacienty.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Po jednorázovém podání je amiodaron téměř netoxický.

Při opakovaném podání se po dobu několika týdnů objevují následující změny:

- hyperfunkce štítné žlázy - hyperplastické a neoplastické změny foliklů u laboratorních potkanů
- dyslipidóza s infiltrací plic a lymforetikulárního systému makrofágy u psů a potkanů
- fototoxicita a fotosenzibilizace u morčat.

Hodnoty maximální dávky bez toxického účinku jsou nižší než 16 mg/kg/den u potkanů a 12,5 mg/kg/den u psů.

Ve studiích reprodukční toxicity byl zaznamenán pokles fertility a vliv na vývoj potomstva, ale nebyly prokázány žádné teratogenní účinky. Amiodaron přechází do mateřského mléka.

Ve studiích mutagenity nevykazovala látka žádný genotoxický potenciál. V rámci studií kancerogenity prováděných na potkanech a myších se neoplastické změny thyreoidálních foliklů vyskytly pouze u potkanů. Předpokládá se, že tyto tumory jsou epigenetického původu a že látka sama nemá kancerogenní vlastnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Polysorbát 80, benzyalkohol, kyselina chlorovodíková, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Amiodaron nelze mísit s jinými přípravky v téže injekční stříkačce. Přípravek je nekompatibilní s fyziologickým roztokem, ředí se pouze 5% glukosou.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25° C. Uchovávejte ampule v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Bezbarvé ampule, papírový přířez, krabička.
Velikost balení: 5 ampulí po 3 ml.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Intravenózní injekce: měly by být podávány po dobu nejméně 3 minut.

Intravenózní infuze: infuze by měla být podávána v 250 ml 5% glukózy po dobu nejméně 20 minut až 2 hodin. Nelze používat koncentrace látky vyšší než 600 mg/l. Do infuzního roztoku se nesmí přidávat žádné jiné léčivo.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

EBEWE Pharma Ges.m.b.H.Nfg.KG, 4866 Unterach, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

13/1015/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

20. 10. 1993 / 31.8. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

31.8. 2011