

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CORDARONE

injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Amiodaroni hydrochloridum 150 mg ve 3 ml injekčního roztoku.

Pomocné látky: Benzylalkohol

Úplný seznam pomocných látek: viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Popis přípravku: čirý, slabě žlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Amiodaron je indikován pouze v léčbě těžkých poruch rytmu, zvláště u:

- těžkých supraventrikulárních poruch rytmu s rychlou frekvencí komor,
- tachykardií 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 infúze:

- Počáteční dávka: obvykle 5 mg/kg tělesné hmotnosti podáno v 250 ml 5% dextrózy v rozmezí 20 minut až 2 hodin. Tuto infuzi lze opakovat 2x až 3x během 24 hodin. Rychlost podávání je třeba stanovit na základě odpovědi pacienta. Terapeutické účinky se objeví během prvních minut podávání a pak se postupně snižují. Infuzi je tedy třeba podle toho regulovat.
- Udržovací dávka: 10 až 20 mg/kg tělesné hmotnosti za 24 hodin (obvykle 600 - 800 mg/24 hodin, ne více než 1200 mg/24 hodin) s 250 ml 5% dextrózy po dobu několika dnů. Od prvního dne podávání infúze lze nahradit perorálním podáváním.

Intravenózní injekce:

Intravenózní injekce se podává jen ve zcela výjimečných případech (viz bod 4.4).

Obvykle se podává 5 mg/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. infúzí. Nelze mísit s jinými přípravky.

Kardiopulmonální resuscitace komorové fibrilace resistantní na elektrickou kardioverzi: počáteční dávka je 300 mg amiodaronu (nebo 5 mg/kg tělesné hmotnosti) zředěného ve 20 ml 5% dextrózy

podané jako IV bolus. Při přetrvávající komorové fibrilaci je možno zvážit podání dalších 150 mg IV (nebo 2,5 mg/kg tělesné hmotnosti).

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost amiodaronu u dětí nebyla dosud stanovena.

Dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2.

Vzhledem k přítomnosti benzylalkoholu je intravenózní podávání amiodaronu kontraindikováno u novorozenců, kojenců a dětí do 3 let věku.

4.3 Kontraindikace

- Sinusová bradykardie, sinoatriální blok a sick sinus syndrom (riziko sinusové zástavy), těžké poruchy atrioventrikulárního vedení, pokud pacient nemá zaveden kardiostimulátor
- Bi- nebo tri-fascikulární poruchy vedení, pokud pacient nemá kardiostimulátor, nebo je umístěn na jednotce intenzivní péče a je zajištěn elektrosystolický pacing.
- Oběhové selhávání, těžká arteriální hypotenze.
- Kombinovaná léčba s léky, které mohou způsobit “Torsades de Pointes” (viz bod 4.5)
- Thyreoidální dysfunkce.
- Známá přecitlivělost na jód, amiodaron nebo pomocné látky obsažené v přípravku.
- Intravenózní injekce amiodaronu je kontraindikována v případě hypotenze, těžké respirační nedostatečnosti, kardiomyopatie a srdečního selhávání (možné zhoršení).
- Těhotenství, vyjma výjimečných okolností (viz bod 4.6)
- Kojení (viz bod 4.6)
- Novorozenci, kojenci a děti do 3 let věku, vzhledem k přítomnosti benzylalkoholu v přípravku.

Žádná z výše uvedených kontraindikací neplatí při použití amiodaronu při kardiopulmonální resuscitaci pro komorovou fibrilaci rezistentní na elektrickou kardioverzi.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Zvláštnosti podávání intravenózních injekcí: viz bod 4.3

- 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 infúzi.
- Intravenózní injekci lze podávat jen v krajním případě, kdy ostatní možnosti léčby selhaly, a vždy jen na kardiologické jednotce intenzivní péče za neustálého monitorování EKG a TK.
- Dávka je 5 mg/kg tělesné hmotnosti. S výjimkou případů kardiopulmonální resuscitace komorové fibrilace rezistentní na elektrickou kardioverzi by amiodaron měl být podáván pomalu, během alespoň 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 nezvládnutelný kolaps).
- Přípravek nelze mísit s jinými léky ve stejné stříkačce. Nepodávejte ostatní přípravky stejným katetrem. Pokud je nutno v terapii pokračovat, je třeba přejít na intravenózní infúzi (viz bod 4.2).

Srdeční poruchy

Byl hlášen vznik nových arytmií nebo zhoršení léčených arytmií, někdy s fatálním zakončením. Je důležité, ale obtížné, rozlišit nedostatečnou účinnost léčiva od proarytmického působení, ať už je spojeno se zhoršením srdečního stavu či nikoli. Proarytmické působení je hlášeno u amiodaronu řídkěji než u ostatních antiarytmik, a obecně se vyskytuje v souvislosti s lékovými interakcemi a/nebo poruchami elektrolytů (viz bod 4.5 a 4.8).

Plicní onemocnění

Výskyt dyspnoe nebo neproduktivního kašle může souviset s plicní toxicitou jako je intersticiální pneumonitida. Velmi vzácně byly po podání intravenózního amiodaronu hlášeny případy intersticiální pneumonitidy. Při podezření na tuto diagnózu by měl být proveden RTG hrudníku.

Terapie amiodaronem by měla být přehodnocena, protože intersticiální pneumonitida je obecně reverzibilní, pokud je amiodaron vysazen včas, a měla by být zvážena terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Dále bylo zaznamenáno několik případů vážných respiračních komplikací, někdy i s fatálním koncem, nejčastěji krátce po chirurgickém výkonu (syndrom akutní respirační tísně dospělých), které lze dát do souvislosti s podáním vyšších koncentrací kyslíku (viz bod 4.5 a 4.8).

Jaterní onemocnění (viz bod 4.8)

Důkladné sledování jaterních testů (transamináz) je doporučeno, jakmile je zahájena léčba amiodaronem, a dále pravidelně během léčby. U perorální a intravenózní formy a během prvních 24 hodin po IV podání se může vyskytnout akutní postižení jater (včetně závažné hepatocelulární nedostatečnosti nebo jaterního selhání, někdy smrtelného) a chronické jaterní onemocnění. Dávka amiodaronu by proto měla být snížena nebo by měla být léčba přerušena, jestliže dojde k vzestupu převyšujícímu 3x normální hodnoty transamináz.

Klinické a biologické příznaky chronické jaterní poruchy mohou být minimální (hepatomegalie, zvýšení transamináz až 5násobně nad normální rozsah hodnot) a reverzibilní po ukončení léčby, nicméně byly hlášeny i fatální případy.

Lékové interakce (viz bod 4.5)

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

Zvláštní opatření

Intravenózní injekci amiodaronu lze podávat jen na kardiologické jednotce intenzivní péče za neustálého monitorování EKG a TK.

Pokud je to možné, měl by být amiodaron podáván centrálním žilním katetrem, kvůli zabránění reakce v místě vpichu (viz bod 4.8).

Je třeba být zvláště opatrný v případech hypotenze, těžkého respiračního selhání a dekompenzovaného nebo těžkého srdečního selhání.

Děti

Bezpečnost a účinnost amiodaronu u dětských pacientů nebyla hodnocena. Jeho použití u dětí není proto doporučeno.

Ampule s roztokem amiodaronu pro intravenózní podání obsahují benzylalkohol (20 mg/ml), který může u kojenců a malých dětí do 3 let vyvolávat toxické a alergické reakce. Byly hlášeny případy „gasping syndromu“ s fatálním zakončením u novorozenců (dětí mladších než 1 měsíc) po podání IV roztoku obsahujícího toto konzervační činidlo. Symptomy zahrnují náhlý začátek výše uvedeného syndromu, hypotenzi, bradykardii a oběhový kolaps.

Anestézie (viz bod 4.5)

Před chirurgickým zákrokem by měl být anesteziolog upozorněn, že pacient užívá amiodaron.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kombinace amiodaronu s léky, které mohou vyvolat „Torsade de Pointes“, jsou kontraindikovány (viz bod 4.3). Jde o:

- antiarytmika třídy Ia, bepridil, sotalol,

- další látky bez antiarytmického účinku: např. vinkamin, sultoprid, některá neuroleptika, cisaprid, erythromycin intravenózně, pentamidin parenterálně, kvůli zvýšenému riziku potenciálně letální komorové tachykardie typu „torsades de pointes“

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.
- stimulační laxativa, která mohou způsobit hypokalémii a tedy riziko “Torsade de Pointes”. Ostatní laxativa používat lze.
- pacienti léčení amiodaronem by neměli užívat fluorochinolony.

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 podávaný intravenózně.

Je nezbytné zabránit vzniku hypokalémie a event. vzniklou hypokalémii korigovat; QT interval by měl být monitorován; v případě vzniku komorové tachykardie typu „torsades de pointes“ nesmějí být podána antiarytmika (měl by být zahájen komorový pacing, může být použito i.v. magnézium).

Perorální antikoagulancia:

Amiodaron zvyšuje plazmatickou koncentraci warfarinu inhibicí cytochromu P450 2C9. Kombinace warfarinu s amiodaronem může proto vést k předávkování warfarinem, což zvyšuje riziko krvácení. Je nezbytné sledovat protrombinový čas častěji a podle aktuálních hodnot upravit dávku warfarinu jak během léčby amiodaronem, tak po jeho vysazení.

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). Je třeba monitorovat EKG a plazmatickou hladinu digoxinu a pacienti by měli být sledováni pro vznik klinických příznaků toxicity digoxinu. Je nutné přizpůsobit léčebnou dávku digitalisu.

Fenytoin:

Amiodaron zvyšuje plazmatickou koncentraci fenytoinu inhibicí cytochromu P450 2C9. Kombinace fenytoinu s amiodaronem může proto vést k předávkování fenytoinem, vyvolávající neurologické příznaky. Musí se provádět klinické sledování a dávka fenytoinu musí být snížena, jakmile se objeví příznaky předávkování; hladina plazmatického fenytoinu má být rozhodující.

Flekainid:

Amiodaron zvyšuje plazmatickou koncentraci flekainidu inhibicí cytochromu CYP 2D6, dávka amiodaronu by proto měla být upravena .

Léčiva metabolizovaná cytochromem P450 3A4:

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

- Cyklosporin: jeho kombinace s amiodaronem může zvýšit plazmatickou hladinu cyklosporinu. Dávky mají být upraveny.
- Fentanyl: jeho kombinace s amiodaronem může zvýšit farmakologický účinek fentanylu a zvyšuje riziko jeho toxicity.
- Statiny: kombinací amiodaronu se statiny metabolizovanými CYP 3A4 jako jsou simvastatin, atorvastatin a lovastatin se zvyšuje riziko svalové toxicity. Pokud je podáván amiodaron, doporučuje se používat statiny nemetabolizované CYP 3A4.
- Jiné léky metabolizované CYP 3A4: lidokain, takrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin.

Anestézie (viz bod 4.4):

Byly zaznamenány potenciálně vážné komplikace u pacientů s celkovou anestézií: bradykardie (neodpovídající na atropin), hypotenze, poruchy vedení, snížený srdeční výdej.

Ve velmi vzácných případech byly hlášeny závažné respirační komplikace (akutní syndrom respirační nedostatečnosti dospělých), někdy smrtící, bývají obvykle pozorovány v období bezprostředně následujícím po chirurgickém výkonu. Mohou vyplývat z možné interakce s vysoko koncentrovaným kyslíkem.

4.6 Těhotenství a kojení

Vzhledem ke svým účinkům na štítnou žlázu plodu je amiodaron v těhotenství až na výjimky kontraindikován. V těchto zvláštních případech je třeba velmi pečlivě zvážit potenciální přínos terapie.

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Amiodaron nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou setříděny podle orgánových systémů a zařazeny do seznamu dle frekvence výskytu následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné $< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Srdeční poruchy:

- Časté: bradykardie, převážně středně závažná
- Velmi vzácné:
 - významná bradykardie, sinusová zástava, vyžadující přerušování podávání amiodaronu, zvláště u pacientů s dysfunkcí sinusového uzlu a/nebo u starších pacientů
 - začátek nebo zhoršení arytmie, někdy následované srdeční zástavou (viz bod 4.4 a 4.5)

Endokrinní poruchy:

- Není známo: hypertyreóza

Gastrointestinální poruchy:

- Velmi vzácné: nauzea

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

- Časté: reakce v místě vpichu injekce, jako např. bolest, zarudnutí kůže, otok, nekróza, extravazát, infiltrace, zánět, zatvrdnutí, tromboflebitida, flebitida, celulitida, infekce, změna pigmentace.

Poruchy jater a žlučových cest:

- Velmi vzácné:
 - izolovaný vzestup sérových transamináz, který je obvykle středně závažný (1,5x až 3x nad normu) objevující se v začátku léčby. Toto se může vrátit k normě po snížení dávky nebo dokonce spontánně.
 - Akutní onemocnění jater s vysokými transaminázami a/nebo žloutenkou, včetně jaterního selhání, které někdy bývá smrtelné.

Poruchy imunitního systému:

- Velmi vzácné: anafylaktický šok
- Není známo: angioneurotický edém (Quinckeho edém)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně:

- Není známo: bolest zad

Poruchy nervového systému:

- Velmi vzácné: benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri), bolest hlavy

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:

- Velmi vzácné: intersticiální pneumonitida
 - vážné respirační komplikace (akutní syndrom respirační nedostatečnosti dospělých) někdy s fatálním koncem (viz bod 4.4 a 4.5)
 - bronchospasmus a/nebo apnoe u pacientů s vážnou respirační nedostatečností, zvláště u astmatických pacientů

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

- Velmi vzácné: pocení
- Není známo: kopřivka

Cévní poruchy:

- Časté: pokles krevního tlaku, obvykle středně závažný a přechodný. Případy těžké hypotenze nebo kolapsu se vyskytly po předávkování nebo po příliš rychlé aplikaci injekce.
- Velmi vzácné: zčervenání.

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, „torsades de pointes“, oběhového selhání a poškození jater.

Léčba by měla být symptomatická.

Ani amiodaron, ani jeho metabolity nejsou dialyzovatelné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiarytmikum (III. třída podle Vaughan-Williamsovy klasifikace).
ATC: C01B D01

Antiarytmické:

- Prodloužení 3. fáze stažení vláken srdečního svalu, 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 svaly artérií myokardu.
- Udržování srdečního výdeje díky poklesu aortálního tlaku a periferního cévního odporu.

Jiné:

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

Navíc pro použití amiodaronu v kardiopulmonární resuscitaci se vztahuje:

Pediatrické údaje:

Kontrolované pediatrické studie nebyly provedeny.

V publikovaných studiích bezpečnosti amiodaronu bylo hodnoceno 1118 pediatrických pacientů s různými arytmiemi. V klinických studiích byly u pediatrické populace použity následující intravenózní dávky:

- Úvodní dávka: 5 mg/kg tělesné hmotnosti během 20 minut až 2 hodin.
- Udržovací dávka: 10 až 15 mg/kg/den po několik hodin až několik dnů.

V případě potřeby je možné souběžně zahájit podávání perorální formy přípravku v obvyklém úvodním dávkování.

Bezpečnost a účinnost amiodaronu IV u pacientů se srdeční zástavou mimo nemocnici způsobenou komorovou fibrilací rezistentní na elektrickou kardioverzi byla hodnocena ve dvou dvojité slepých studiích: ARREST, kde byl amiodaron srovnáván s placebem, a ALIVE, kde byl srovnáván s lidokainem. Primárním endpointem obou studií bylo přežití v době přijetí do nemocnice.

Do studie ARREST byli zařazeni 504 pacienti se srdeční zástavou mimo nemocnici způsobenou komorovou fibrilací nebo hemodynamicky závažnou komorovou tachykardií rezistentní na tři nebo více elektrické kardioverze a adrenalin. Nemocní byli randomizováni do dvou skupin:

1. do skupiny, kde byl amiodaron 300 mg ve 20 ml 5% dextrózy rychle podán do periferní žíly (246 pacientů) nebo 2. do skupiny, kde bylo podáno placebo (258 pacientů). Celkem 197 pacientů (39%) přežilo v době přijetí do nemocnice: 44% pacientů v amiodaronové skupině a 34% nemocných v placebové skupině. Rozdíl byl statisticky signifikantní ve prospěch amiodaronové skupiny, $p=0,03$. Po korekci ostatních nezávislých prediktorů přežití bylo relativní riziko přežití v době přijetí do nemocnice v amiodaronové skupině ve srovnání se skupinou placebovou 1,6 (95%ní interval spolehlivosti, 1,1-2,4, $p=0,02$). V amiodaronové skupině ve srovnání s placebovou skupinou mělo více pacientů hypotenzi (59% vs. 25%, $p=0,04$) nebo bradykardii (41% vs. 25%, $p=0,004$).

Do studie ALIVE bylo zařazeno 347 pacientů s komorovou fibrilací rezistentní na tři elektrické kardioverze a adrenalin a další elektrický výboj nebo s rekurencí komorové fibrilace po úspěšné iniciální defibrilaci. Pacienti byli randomizováni do: 1. skupiny amiodaronové, kde byl amiodaron podán v dávce 5 mg/kg nebo podle odhadnuté tělesné hmotnosti (podán v 30 ml 5% dextrózy) + placebo lidokainu, a 2. do skupiny lidokainové (1,5 mg/kg v koncentraci 10 mg/ml) + placebo amiodaronu obsahující stejné rozpouštědlo (polysorbát 80). Amiodaron signifikantně zvýšil počet pacientů, kteří přežili v době přijetí do nemocnice: 22,8% (41 pacientů ze 180 v amiodaronové skupině) a 12% (20 pacientů ze 167 pacientů v lidocainové skupině), $p=0,009$. Po korekci ostatních faktorů, které mohou ovlivnit pravděpodobnost přežití, bylo relativní riziko přežití v době přijetí do nemocnice v amiodaronové skupině ve srovnání se skupinou lidocainovou 2,49 (95%ní interval spolehlivosti, 1,28-4,85, $p=0,007$). Nebyly žádné rozdíly mezi oběma skupinami v poměru pacientů, kteří potřebovali léčbu atropinem pro bradykardii nebo léčbu dopaminem pro hypotenzi. Rovněž nebyl rozdíl v poměru pacientů, kterým byl aplikován otevřeně lidokain. U pacientů v lidocainové skupině ve srovnání se skupinou amiodaronovou byl signifikantně vyšší počet nemocných, u kterých došlo k asystolii po elektrickém výboji aplikovaném po podání studovaných léčiv (28,9% ve skupině lidocainové, 18,4% ve skupině amiodaronové, $p=0,04$).

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 léčby perorálním podáváním.

Kontrolované pediatrické studie nebyly zatím provedeny. U pediatrických pacientů jsou k dispozici pouze omezené publikované údaje, z nichž nevyplývají žádné odlišnosti oproti dospělým.

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 folikulů 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 byly zaznamenány po pokles fertility a vliv na vývoj potomstva, ale 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 folikulů vyskytly pouze u potkanů. Předpokládá se, že tyto tumory jsou epigenetického původu a že látka sama nemá karcinogenní vlastnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Benzylalkohol, polysorbát 80, voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Použití medicínských zařízení a přístrojů obsahujících změkčovadlo DEHP (dioktyl-ftalát) v přítomnosti amiodaronu může způsobit vyluhování DEHP. Aby se zabránilo vystavení pacientů účinkům DEHP, zbytek roztoku amiodaronu pro infúzi by měl být aplikován soupravou neobsahující DEHP.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Ampule z bezbarvého skla s OPC uzávěrem, krabička.

Velikost balení: 6 ampulí po 3 ml

10 ampulí po 3 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Nelze používat koncentrace nižší než 600 mg/l. Podávat pouze s 5 % dextrózou.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

sanofi-aventis, s.r.o., Praha, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

13/134/82-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

16.4.1982 / 15.4. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

23.5.2012