

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amiokordin, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 50 mg amiodaronu chlorowodorku (*Amiodaroni hydrochloridum*), co odpowiada 47,33 mg amiodaronu.

3 ml roztworu (1 ampułka) zawiera 150 mg amiodaronu chlorowodorku, co odpowiada 141,98 mg amiodaronu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: alkohol benzyłowy 60,6 mg/3 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór do wstrzykiwań jest przezroczysty, o lekko żółtym zabarwieniu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Amiokordin stosowany jest, gdy konieczne jest uzyskanie szybkiego działania leku lub jeśli leczenie doustne jest niemożliwe.

Amiokordin stosowany jest głównie w leczeniu ciężkich zaburzeń rytmu serca, takich jak nadkomorowe zaburzenia rytmu z szybką czynnością komór, tachykardia związana z zespołem preekscytacji (zespół Wolffa-Parkinsona-White'a) oraz ze zdiagnozowanymi objawowymi zaburzeniami rytmu komorowego.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie jest zawsze dostosowane do stanu i potrzeb pacjenta.

Wstrzyknięcia dożyłne

Zazwyczaj stosuje się dawkę 5 mg/kg masy ciała, podawaną przez co najmniej 3 minuty. Nie należy podawać kolejnej iniekcji dożyłnej przed upływem co najmniej 15 minut po pierwszym podaniu, nawet jeśli podano jedynie zawartość jednej ampułki (z powodu ryzyka wystąpienia nieodwracalnej zapaści). Działanie terapeutyczne występuje w ciągu pierwszych minut, a następnie stopniowo zmniejsza się. Zastosowanie wlewu pozwala na utrzymanie działania leku.

Wlew dożylny

Początkowo (dawka nasycająca): zazwyczaj stosuje się dawkę 5 mg/kg masy ciała w 250 ml 5% glukozy przez okres od 20 minut do 2 godzin. Szybkość wlewu powinna być dostosowana do efektu działania.

Dawkę można powtórzyć dwa do trzech razy w ciągu 24 godzin. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 1200 mg.

Dawka podtrzymująca wynosi od 10 do 20 mg/kg na dobę (zazwyczaj 600 do 800 mg na dobę, ale nie więcej niż 1200 mg), podana w 250 ml 5% glukozy. Leczenie przy użyciu wlewu zazwyczaj trwa od 4 do 5 dni. Leczenie doustne powinno rozpocząć się pierwszego dnia leczenia z użyciem wlewu.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności amiodaronu u dzieci.

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1 i 5.2.

Ze względu na zawartość alkoholu benzylowego, podawanie dożylnie amiodaronu noworodkom, niemowlętom i dzieciom w wieku do 3 lat jest przeciwwskazane.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na amiodaron,
- Nadwrażliwość na jod lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- Bradykardia zatokowa lub blok zatokowo-przedsionkowy,
- Zaburzenia czynności węzła zatokowego (jeśli pacjent nie ma rozrusznika),
- Blok przedsionkowo-komorowy, dwu- oraz trójwiązkowy blok odnogi u pacjentów bez rozrusznika serca,
- Zapaść krążeniowa,
- Ciężkie niedociśnienie,
- Równoczesne stosowanie leków mogących wywoływać wielopostaciową tachykardię komorową typu „torsade de pointes”,
- Choroby tarczycy,
- Ciąża (za wyjątkiem najbardziej nagłych przypadków, kiedy przewidywany efekt usprawiedliwia ryzyko) i laktacja.

Przeciwwskazania do iniekcji dożylnych obejmują również ciężką niewydolność oddechową, zdekompensowaną kardiomiopatię oraz ciężką niewydolność serca.

Ze względu na zawartość alkoholu benzylowego, podawanie dożylnie amiodaronu noworodkom, niemowlętom i dzieciom w wieku do 3 lat jest przeciwwskazane.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Leczenie przy użyciu roztworu do wstrzykiwań powinno być wprowadzane i monitorowane przez lekarzy posiadających odpowiednią wiedzę i doświadczenie w terapii zaburzeń rytmu serca. Leczenie przy użyciu roztworu do wstrzykiwań odbywa się wyłącznie na oddziałach intensywnej opieki medycznej, gdzie rezultaty działania oraz możliwe działania niepożądane leku są stale monitorowane.

Zazwyczaj nie zaleca się iniekcji dożylnych z powodu możliwych zaburzeń hemodynamicznych (ciężkie niedociśnienie, niewydolność krążenia). Iniekcje mogą być jedynie stosowane w nagłych przypadkach, kiedy terapia substytucyjna okazała się nieskuteczna. Nie należy podawać kolejnej iniekcji dożylnej przed upływem co najmniej 15 minut po pierwszym podaniu, nawet jeśli podano jedynie zawartość jednej ampułki (z powodu ryzyka wystąpienia nieodwracalnej zapaści).

Jeśli to możliwe, roztwór do wstrzykiwań powinien być podawany we wlewie dożylnym. Podczas leczenia z zastosowaniem wlewu może wystąpić niedociśnienie, bradykardia oraz blok AV; dlatego też należy ściśle monitorować tempo wlewu oraz dokładnie przestrzegać instrukcji podawania. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z niedociśnieniem, niewydolnością oddechową, kardiomiopatią czy niewydolnością serca. Z uwagi na możliwość wystąpienia zapalenia żyły podczas leczenia, zaleca się podawanie wlewu przez centralny cewnik żylny.

Przed rozpoczęciem leczenia wskazane jest wykonanie badania elektrokardiograficznego, testów czynności tarczycy oraz oznaczenie stężenia potasu w surowicy krwi.

Częstość występowania oraz stopień ciężkości działań niepożądanych zależą od dawki; dlatego też pacjenci powinni otrzymywać najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą.

Działanie farmakologiczne amiodaronu może powodować zmiany w zapisie EKG: wydłużenie odstępu QT (z powodu wydłużonego okresu repolaryzacji) oraz powstanie fali U. Tego typu zmiany nie są oznaką toksyczności wobec serca.

Jeśli wystąpi blok zatokowo-przedsionkowy, blok AV drugiego lub trzeciego stopnia lub blok dwuwieżkowy odnogi, należy przerwać leczenie.

Narastająca duszność oraz suchy kaszel mogą świadczyć o toksycznym wpływie amiodaronu na płuca.

Amiodaron może wywołać zaburzenia czynności tarczycy, szczególnie u pacjentów chorobami tarczycy w wywiadzie osobistym lub rodzinnym.

U pacjentów otrzymujących amiodaron może wystąpić zespół ostrych zaburzeń oddechowych po zabiegu chirurgicznym. Jeśli do tego dojdzie, pacjenci zwykle reagują dobrze na intensywne zabiegi terapeutyczne; tym niemniej, istnieje możliwość wystąpienia zgonu. Po zabiegu chirurgicznym, zaleca się ścisły monitoring pacjenta oraz nadzór nad stężeniem tlenu w gazach oddechowych (FiO₂), jak również nad wskaźnikami nasycenia tkanek tlenem (SaO₂, PaO₂).

Badania diagnostyczne

Amiodaron zawiera jod, dlatego może zmieniać wyniki badań czynności tarczycy, szczególnie T₃, T₄ oraz TSH.

Podczas leczenia przy użyciu amiodaronu należy regularnie monitorować w surowicy krwi aktywność enzymów wątrobowych, szczególnie aminotransferaz.

Osoby w podeszłym wieku

Podczas stosowania leku u osób w podeszłym wieku należy zachować szczególną ostrożność. U tych pacjentów może wystąpić osłabienie czynności wątroby, nerek oraz serca; niektórzy pacjenci mogą ponadto cierpieć na inne choroby i stosować różne leki. Dlatego też zaleca się podawanie najmniejszych dawek nasycających oraz podtrzymujących.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące niektórych składników produktu leczniczego

3 ml (1 ampulka) roztworu produktu leczniczego Amiokordin zawiera 60,6 mg alkoholu benzylowego.

Nie należy podawać leku Amiokordin wcześniakom oraz noworodkom. U niemowląt i dzieci wieku do 3 lat alkohol benzylowy może wywołać reakcje toksyczne oraz reakcje nadwrażliwości.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Działanie amiodaronu może mieć związek z wystąpieniem interakcji nawet po upływie kilku miesięcy od zaprzestania leczenia.

Jednoczesne podawanie amiodaronu oraz

- leków przeciwaritmicznych, włączając beprydyl, leków przeciwaritmicznych należących do klasy I, chinidyny i sotalolu,
- leków innych niż leki przeciwaritmiczne, takich jak winkamina, sultopryd, erytromycyna (iv.) oraz pentamidyna (iv.)

jest przeciwwskazane z powodu ryzyka wielopostaciowej tachykardii komorowej typu „torsade de pointes”.

Nie zaleca się równoczesnego podawania amiodaronu oraz następujących leków:

- antagonistów kanałów wapniowych, diltiazemu i werapamilu oraz beta blokerów, ponieważ zwiększają ryzyko bradykardii oraz bloku AV,
- leków przeczyszczających, ponieważ zwiększają ryzyko hipokaliemii oraz arytmii komorowych.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania amiodaronu jednocześnie z następującymi lekami:

Leki mogące wywoływać hipokaliemię:

- leki moczopędne powodujące utratę potasu,

- kortykosteroidy,
- amfoterycyna B (iv.),
- syntetyczna kortykotropina (tetrakozaktyd).

Hipokaliemia może powodować dodatkowe wydłużenie odstępu QT oraz zwiększać ryzyko arytmii komorowych, włączając „*torsade de pointes*”. Jeśli równoczesne stosowanie amiodaronu i wymienionych powyżej leków jest konieczne, odstęp QT powinien być monitorowany, a wystąpienie hipokaliemii eliminowane przez podanie potasu. W przypadku wystąpienia tachykardii komorowej typu „*torsade de pointes*” nie zaleca się podawania leków przeciwarrytmicznych. W razie potrzeby, należy zastosować okresową stymulację rozrusznikiem serca oraz podać dożylnie magnez.

Doustne leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna)

Doustne leki przeciwzakrzepowe zwiększają ryzyko wystąpienia krwotoku. Częstszy monitoring czasu protrombinowego oraz, w razie potrzeby, dostosowanie dawki warfaryny (zmniejszenie o 1/3 do 1/2) są zalecane podczas oraz po zakończeniu terapii z użyciem amiodaronu.

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, pochodne fenotiazyny, astemizol i terfenadyna

Równoczesne podawanie tych leków dodatkowo wydłuża odstęp QT oraz zwiększa ryzyko arytmii komorowych, szczególnie typu „*torsade de pointes*”.

Glikozydy naparstnicy

Podczas równoczesnego podawania mogą wystąpić zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego lub zwiększenie stężenia digoksyny w surowicy krwi (z powodu zmniejszonego wydalania). Podczas wprowadzania amiodaronu należy monitorować stężenie digoksyny w surowicy oraz dostosować jej dawkę (zmniejszenie o połowę) lub całkowicie zaprzestać podawania digoksyny.

Fenytoina

Podczas równoczesnego stosowania mogą wystąpić kliniczne oznaki przedawkowania fenytoiny spowodowane zwiększonym stężeniem fenytoiny w surowicy krwi. W takiej sytuacji należy oznaczyć stężenie fenytoiny i odpowiednio zmniejszyć dawkę tego leku (zmniejszenie o 1/3 do 1/2).

Cyklosporyna

Podczas równoczesnego stosowania może zwiększyć się stężenie cyklosporyny w surowicy z powodu zmniejszonego wydalania; dlatego też należy odpowiednio dostosować dawkę cyklosporyny.

Z powodu ryzyka bradykardii (niereagującej na leczenie atropiną), niedociśnienia, zaburzeń przewodnictwa oraz zmniejszonej objętości wyrzutowej serca, należy zachować szczególną ostrożność podczas znieczulenia ogólnego.

Obserwowano rzadkie przypadki wystąpienia zespołu ostrych zaburzeń oddechowych, czasem zakończonych zgonem, u pacjentów leczonych przy użyciu amiodaronu. Prawdopodobnie jest to reakcja na duże stężenie podanego tlenu; dlatego też należy zachować ostrożność podczas tlenoterapii w okresie pooperacyjnym. Przed planowaną operacją, anestezjolog powinien zostać poinformowany o stosowaniu amiodaronu przez pacjenta.

W piśmiennictwie odnotowano jedynie dwa przypadki interakcji podczas leczenia z użyciem wlewu. U jednego pacjenta pojawiły się drgawki podczas równoczesnego podawania amiodaronu i lidokainy, spowodowane zwiększonym stężeniem lidokainy w surowicy krwi. U drugiego z pacjentów wystąpiła niewydolność nerek podczas równoczesnego podawania amiodaronu i cyklosporyny, wywołana zmniejszonym wydalaniem cyklosporyny (o 50%). Toteż częstsze kontrolowanie stężenia cyklosporyny w surowicy jest zalecane podczas skojarzonej terapii przy użyciu wlewu amiodaronu i cyklosporyny.

Istnieją pojedyncze doniesienia o wystąpieniu miopatii/rabdomiolizy podczas równoczesnego stosowania amiodaronu i dużych dawek symwastatyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania podczas ciąży. Ze względu na wpływ wywierany na tarczycę płodu, amiodaron jest przeciwwskazany w ciąży, za wyjątkiem szczególnych sytuacji. Amiodaron wydzielany jest w znacznych ilościach do mleka, dlatego też kobiety karmiące piersią nie powinny stosować tego produktu leczniczego.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane mogące wystąpić podczas stosowania amiodaronu zostały zaklasyfikowane do następujących grup, zgodnie z częstością występowania:

- bardzo często ($\geq 1/10$),
- często ($\geq 1/100$ do $<1/10$),
- niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$),
- rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$),
- bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Zaburzenia układu immunologicznego

- bardzo rzadko: wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia układu nerwowego

- bardzo rzadko: łagodne nadciśnienie śródczaszkowe, bóle głowy.

Zaburzenia serca

- często: ciężka bradykardia
- bardzo rzadko: umiarkowana bradykardia, zatrzymanie czynności węzła zatokowego (wymagające zaprzestania podawania amiodaronu, szczególnie u pacjentów z zaburzeniami przewodzenia pobudzenia i (lub) u osób w podeszłym wieku), nasilenie istniejącej lub zapoczątkowanie nowej arytmii, czasem zakończonej zatrzymaniem akcji serca.

Zaburzenia naczyńiowe

- często: niedociśnienie (ciężkie niedociśnienie lub zapaść mogą wystąpić po przedawkowaniu lub w następstwie zbyt szybkiej iniekcji);
- bardzo rzadko: uderzenia gorąca.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

- bardzo rzadko: śródmiąższowe zapalenie płuc, zespół ostrych zaburzeń oddechowych, skurcz oskrzeli i (lub) bezdech u pacjentów z poważnymi chorobami układu oddechowego, szczególnie u osób z astmą.

Zaburzenia żołądka i jelit

- bardzo rzadko: nudności.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

- bardzo rzadko: zwiększenie stężenia transaminaz w surowicy krwi (zwykle umiarkowane (1,5 do 3-krotnie ponad normę); po zmniejszeniu dawki stężenia mogą powrócić samoistnie do normy), ostre

zaburzenia czynności wątroby z dużym stężeniem transaminaz i (lub) żółtaczką (czasem zakończone zgonem); w takich przypadkach należy zaprzestać podawania leku.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

- bardzo rzadko: pocenie się.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

- często: możliwe zapalenie żyły po wlewie dożylnym, którego można uniknąć poprzez stosowanie centralnego cewnika żylnego.

W razie wystąpienia poważnych działań niepożądanych należy zaprzestać podawania produktu leczniczego.

4.9 Przedawkowanie

Istnieją rzadkie doniesienia o przedawkowaniu, z obecnością bradykardii zatokowej, bloku serca, tachykardii komorowej, wielopostaciowej tachykardii komorowej typu „*torsade de pointes*”, niewydolności krążenia i zaburzeń czynności wątroby.

Leczenie ma charakter objawowy. Podczas wystąpienia bradykardii można zastosować atropinę, agonistę receptora beta, glukagon, lub okresowo rozrusznik serca. Niedociśnienie może być leczone przy użyciu leków inotropowych i (lub) wazopresyjnych.

Hemodializa jest nieskuteczna w usuwaniu amiodaronu z organizmu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwaritmiczne, klasa III; kod ATC: C01BD01.

Amiodaron należy do klasy III leków przeciwaritmicznych według klasyfikacji Vaughan-Williamsa; jednak posiada również cechy leków z klasy I, II oraz IV. Według klasyfikacji Sicilian Gambit, amiodaron silnie blokuje kanały potasowe, nieznacznie blokuje szybkie kanały sodowe oraz kanały wapniowe, oraz w sposób umiarkowany blokuje receptory alfa i beta adrenergiczne.

Działanie przeciwaritmiczne amiodaronu polega na: wydłużeniu fazy 3 potencjału czynnościowego, redukcji automatyzmu węzła zatokowego, niekompetycyjnej inhibicji pobudzenia receptorów alfa i beta adrenergicznych, zwolnieniu przewodzenia węzłowo-przedsionkowego, przedsionkowego oraz węzłowego, wydłużeniu okresu refrakcji oraz redukcji pobudliwości mięśnia sercowego na poziomie przedsionków, węzła oraz komór, zwolnieniu przewodzenia impulsu oraz wydłużeniu okresu refrakcji dodatkowego szlaku przedsionkowo-komorowego.

Wpływ na hemodynamikę oraz zapobieganie niedokrwieniu obejmują: umiarkowana redukcja oporu obwodowego oraz zmniejszenie częstości akcji serca (prowadzące do zmniejszenia zużycia tlenu przez mięsień sercowy), niekompetycyjna inhibicja pobudzenia receptorów alfa oraz beta adrenergicznych, zwiększony przepływ krwi w tętnicach wieńcowych spowodowany bezpośrednim wpływem na mięśnie gładkie tętnic mięśnia sercowego, utrzymanie objętości wyrzutowej (poprzez obniżenie ciśnienia w aorcie oraz naczyńiowych oporów obwodowych). Amiodaron wykazuje łagodne działanie inotropowo ujemne. Po podaniu dożylnym następuje działanie sympatykolytyczne (niekompetycyjna inhibicja pobudzenia receptorów alfa i beta adrenergicznych; działanie podobne do leków z klasy II) oraz blokowanie kanałów wapniowych (podobne do działania leków z klasy IV). Zasadniczy wpływ na hemodynamikę amiodaronu podanego dożylnie wyraża się poprzez niedociśnienie, które wynika ze zmniejszenia oporów

naczyniowych w organizmie oraz ujemnego działania inotropowego. Zazwyczaj występuje zmniejszenie ciśnienia krwi; jednak poważniejszemu niedociśnieniu można zapobiec poprzez redukcję tempa wlewu. Bezpośrednie ujemne działanie inotropowe podanego dożylnie amiodaronu jest niewielkie oraz przemijające (zwykle utrzymuje się w ciągu jednej godziny po szybkiej iniekcji (bolus), a do 24 godzin po podaniu we wlewie). Zazwyczaj działanie to nie powoduje redukcji rzutu serca, z wyjątkiem pacjentów z zaburzeniami czynności lewej komory serca, u których rzut serca może ulec przejściowemu zmniejszeniu. Po iniekcji amiodaronu może wystąpić tachykardia utrzymująca się zwykle przez około 5 minut po podaniu. Bradykardia może pojawić się w okresie 10 do 15 minut po podaniu w iniekcji (bolus) oraz utrzymywać się przez cały okres trwania wlewu dożylnego. Jeśli wlew jest podawany przez okres powyżej 3 do 5 dni, bradykardia zazwyczaj ustępuje samoistnie.

Po podaniu dożylnym (iniekcja typu bolus), działanie przeciwartmiczne występuje już ciągu pierwszej godziny od podania; podczas kontynuacji leczenia parenteralnego (wlew), maksymalny efekt widoczny jest w ciągu 2 dni.

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży.

W opublikowanych badaniach przeprowadzonych na grupie 1118 pacjentów pediatrycznych z różnego typu zaburzeniami rytmu serca oceniono bezpieczeństwo stosowania amiodaronu. 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 odpowiedzi pacjenta można zastosować dawki w zakresie od 5 do 10 mg/kg/dobę (lub 250 mg/m²/dobę, jeśli przeliczano na m²).

Podanie dożylne

- 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 równocześnie rozpocząć leczenie doustne stosując zwykłą dawkę nasycającą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu iniekcji dożylnej, amiodaron szybko osiąga maksymalne stężenie w surowicy krwi.

Dystrybucja

Szybkie zmniejszenie stężenia w surowicy jest głównie spowodowane dystrybucją w tkankach obwodowych. Objętość dystrybucji wynosi od 40 do 130 l/kg. W mięśniu sercowym maksymalne stężenie występuje już po kilku minutach po iniekcji dożylnej. Stężenie amiodaronu w mięśniu sercowym osiąga większe wartości niż w osoczu.

Metabolizm

Metabolizm i wydalanie są takie same jak w przypadku podania doustnego. Okres półtrwania po podaniu pojedynczej iniekcji dożylnej wynosi średnio od 3,2 do 20,7 godzin, po podaniu wielokrotnym lub po wlewie dożylnym wynosi około 50 dni. Amiodaron jest metabolizowany głównie w wątrobie, częściowo również w jelitach (tj. w błonie śluzowej jelita). W wątrobie lek jest metabolizowany przez cytochrom P450 (izoenzym CYP3A4). Główne szlaki metaboliczne obejmują procesy takie jak dejodowanie, hydroksylacja, O- oraz N-dealkilacja (deetylacja). W procesie N-deetylacji powstaje deetyloamiodaron, główny farmakologicznie czynny metabolit amiodaronu (według niektórych autorów wytwarzany jest w

blonie śluzowej jelita). Zaobserwowano też występowanie innych (powstałych w wyniku dejodowania) metabolitów, jednak ich możliwa kumulacja, farmakodynamika oraz działanie toksyczne nie zostały jeszcze w pełni zbadane.

Eliminacja

Amiodaron wydzielany jest z żółcią (w kale) oraz przez nerki. Ponieważ podlega niemal całkowicie przemianom metabolicznym, w kale lub moczu występuje w nieznacznych ilościach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki amiodaronu wynosi średnio 3,2 do 20,7 godzin. Po dłuższym podawaniu amiodaronu okres półtrwania jest bardzo długi, tj. od 13 do 103 dni (średnio 53 ± 24 dni).

Podczas pierwszych kilku dni leczenia, amiodaron ulega kumulacji w organizmie. Eliminacja rozpoczyna się po kilku dniach. Stałe stężenie w osoczu jest osiągane stopniowo, w ciągu kilku tygodni lub miesięcy. Po zaprzestaniu podawania eliminacja amiodaronu trwa przez kilka miesięcy. Z powodu opisanych powyżej cech charakterystycznych amiodaronu, leczenie należy rozpocząć od dużych dawek (nasycenie) w celu szybkiego uzyskania stężenia tkankowego niezbędnego do wywołania skutku terapeutycznego.

Pacjenci z tachykardią komorową lub migotaniem, zaburzeniem czynności lewej komory, niewydolnością nerek lub wątroby

Farmakokinetyka amiodaronu u zdrowych ochotników oraz u pacjentów z tachykardią komorową lub migotaniem, niewydolnością nerek, wątroby czy zaburzeniem czynności lewej komory jest podobna; dlatego też nie jest wymagane dostosowanie dawki (za wyjątkiem bardzo ciężkiej niewydolności wątroby lub zaburzenia czynności lewej komory).

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka amiodaronu jest nieco inna u osób w podeszłym wieku, ale zmiany te nie mają znaczenia klinicznego.

Pacjenci z cukrzycą

Podczas badań klinicznych ustalono, że u pacjentów z cukrzycą, przeciwartmiczne i zwalniające akcję serca działanie amiodaronu ulega opóźnieniu pomimo niezmięnionej farmakokinetyki (stężenie w surowicy). Przyczyna tego zjawiska nie została dotąd w pełni wyjaśniona, jednak uważa się, że jest to skutek cukrzycowej neuropatii układu autonomicznego.

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.

Farmakokinetyka deetyloamiodaron (DEA) jest podobna do farmakokinetyki amiodaronu. Po podaniu dożylnym (iniekcja typu bolus lub wlew), nie stwierdza się znacznego powstawania DEA (stężenie w surowicy zwykle nie przekracza 0,05 mg/l). Stężenie DEA w surowicy powoli wzrasta jedynie w ciągu dłuższego podawania, sięgając około 80% stężenia amiodaronu w surowicy w ciągu kilku tygodni lub miesięcy. Dystrybucja jest podobna do amiodaronu, a objętość dystrybucji mieści się pomiędzy 68 a 168 l/kg. Metabolizm DEA nie został w pełni zbadany; DEA prawdopodobnie jest metabolizowany na drodze wtórnej dealkilacji do uzyskania pierwotnych amin. Proces eliminacji zachodzi w ten sam sposób jak w przypadku amiodaronu; okres półtrwania jest nieco dłuższy niż dla amiodaronu. Działanie farmakodynamiczne DEA u ludzi nie zostało w pełni zbadane. W badaniach u zwierząt, elektrofizjologiczne oraz przeciwartmiczne działanie DEA było podobne do działania amiodaronu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania toksyczności po podaniu pojedynczej dawki wykazały małą toksyczność amiodaronu. Wartości LD50 dla podania doustnego nie przekraczały 3 g/kg. Kliniczne oznaki toksyczności wskazywały na wpływ leku na ośrodkowy układ nerwowy.

Badania toksyczności po powtarzającym się podaniu leku przeprowadzono na szczurach, królikach oraz psach, po podaniu doustnym, dootrzewnowym i dożylnym. Okres podawania trwał od kilku dni do kilku miesięcy. Najbardziej istotne działania toksyczne leku związane były z wątrobą, płucami, tarczycą i nerkami. Toksyczne działanie przypisuje się samemu lekowi oraz jego głównemu metabolitowi, którym jest N-deetyloamiodaron.

Badania *in vitro* oraz *in vivo* dotyczące mutagenności nie wykazały genotoksycznego działania amiodaronu; jednakże długookresowe badania pokazały zwiększoną częstość występowania guzów tarczycy u szczurów, dla dawek wynoszących około 1/2 maksymalnej zalecanej dawki podtrzymującej u ludzi.

Podawanie amiodaronu samcom i samicom szczurów powodowało obniżenie płodności.

Embriotoksyczność została wykazana w przypadku szczurów i myszy, ale nie szczurów. U myszy, szczurów i królików obserwowano zwiększony wskaźnik występowania zgonów u płodów, natomiast nie stwierdzono działania teratogennego. Wpływ na rozród i rozwój oceniano dla dawek 1-8 razy większych niż maksymalna zalecana dawka podtrzymująca u ludzi.

Najbardziej istotnymi działaniami niepożądanym u zwierząt, przy ekspozycji porównywalnej do ekspozycji klinicznej oraz do użycia klinicznego, były: toksyczny wpływ na wątrobę, zmniejszona płodność oraz zwiększenie częstości guzów tarczycy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Alkohol benzyłowy
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy nie powinien być mieszany z innymi lekami, za wyjątkiem leków wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Chronić przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki z bezbarwnego szkła z czerwonym pierścieniem, w tekturowym pudełku.
Opakowanie: 5 ampulek po 3 ml, w pudełku tekturowym.

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

Brak szczególnych wymagań.

Instrukcje dotyczące przygotowania i obchodzenia się z produktem leczniczym:

Produkt leczniczy Amiokordin, roztwór do wstrzykiwań, może być mieszany jedynie z 5% roztworem glukozy.

Wstrzyknięcia dożylnie powinny być podawane w ciągu minimum 3 minut.

Dawka nasycająca we wlewie dożylnym powinna być podawana w 250 ml 5% glukozy przez czas od 20 minut do 2 godzin.

Dawka podtrzymująca wlewu dożylnego powinna być podana w 250 ml 5% glukozy.

Wlewy dożylnie powinny być podawane przy użyciu pompy objętościowej poprzez centralny cewnik żylny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

KRKA, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/2726

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

24.06.1999 r. / 21.09.2004 r. / 17.06.2005 r./ 17.07.2008 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**