

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Sedacoron 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje amiodaroni hydrochloridum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: monohydrát laktosy.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku: kulaté, bikonvexní tablety, bílé až téměř bílé barvy, na jedné straně s půlicí rýhou.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Amiodaron je indikován k prevenci a léčbě těžkých poruch rytmu, které neodpovídají na jinou léčbu, nebo kde jiná léčba není možná. Jsou to:

- poruchy síňového rytmu (verze fibrilace nebo flutteru, udržování sinusového rytmu po kardioverzi;
- nodální poruchy rytmu - tachykardie;
- komorové poruchy rytmu (závažné komorové extrasystoly, komorová tachykardie v salvách, prevence záchvatů komorové tachykardie a fibrilace komor);
- poruchy rytmu spojené s Wolff-Parkinson-Whiteovým syndromem.

Vzhledem ke svým farmakologickým vlastnostem je amiodaron indikován zejména tam, kde jsou výše uvedené poruchy rytmu provázeny dalším srdečním onemocněním (koronární insuficience, srdeční selhávání).

Přípravek je určený k léčbě dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí pacienti

Iniciální dávkování: během prvních 8 až 10 dnů 600 mg amiodaronu denně, rozdělených do třech dílčích dávek. Úvodní dávka může být zvýšena až na 1200 mg (tj. 6 tablet).

Udržovací terapie: minimální účinnou dávku je třeba stanovit podle individuální klinické

odpovědi, obvykle se pohybuje mezi 100 mg až 400 mg amiodaronu denně. Sedacoron lze podávat i obden, je tedy možné užívat 200 mg amiodaronu (1 tableta) obden nebo 100 mg amiodaronu (1/2 tablety) denně. Vzhledem k protražovanému účinku amiodaronu jsou možná i terapeutická okénka (2 dny v týdnu).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost amiodaronu u dětí nebyla stanovena.

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

Způsob podání

Tablety se polykají celé (ale mohou být i rozpůlené nebo rozdrcené), nezávisle na jídle, zapijí se trochou tekutiny. Tablety mají být užívány pravidelně, ve stejnou denní dobu, buď v jednorázové denní dávce nebo rozdělené do dvou nebo tří dávek.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na jód nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Sinusová bradykardie, sinoatriální blok a sick sinus syndrom (riziko sinusové zástavy), těžké poruchy atrioventrikulárního vedení, pokud pacient nemá zaveden kardiostimulátor.

Kombinovaná léčba s léky, které mohou způsobit “Torsade de Pointes” (viz bod 4.5).

Porucha funkce štítné žlázy.

Těhotenství, vyjma výjimečných okolností (viz bod 4.6).

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Srdeční poruchy (viz bod 4.8)

Farmakologické působení amiodaronu způsobuje změny na EKG: prodloužení QT úseku (prodloužená repolarizace) s možným vývojem vlny U. Tyto změny nejsou známkou toxicity.

U starších pacientů může dojít k výraznějšímu poklesu tepové frekvence.

V případě výskytu sinoatriálního bloku, AV bloku druhého či třetího stupně nebo bifascikulárního bloku by léčba měla být přerušena.

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 řidčeji než u ostatních antiarytmik, a obecně se vyskytuje v souvislosti s faktory prodlužujícími QT interval jako lékové interakce a/nebo poruchy rovnováhy elektrolytů (viz bod 4.5 a 4.8). I přes prodloužení QT intervalu vykazuje amiodaron nízkou torsadogenickou aktivitu.

V retrospektivních studiích bylo použití amiodaronu v období před transplantací srdce u příjemců transplantátu spojeno se zvýšeným rizikem PGD (primární dysfunkce štěpu - primary graft dysfunction).

PGD je život ohrožující komplikace transplantace srdce, která se projevuje jako dysfunkce levé nebo pravé komory nebo jako biventrikulární dysfunkce, která se vyskytuje během prvních 24 hodin po transplantačním zákroku a pro kterou neexistuje identifikovatelná sekundární příčina (viz bod 4.8). Závažná PGD může být nevratná.

U pacientů, kteří jsou čekatelé na transplantaci srdce, má být zváženo podávání alternativního antiarytmika, a to, pokud možno, co nejdříve před transplantací.

Závažná bradykardie a srdeční blokáda

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem byly pozorovány život ohrožující případy závažné bradykardie a srdeční blokády.

Bradykardie obecně nastala během hodin až dnů, ale byly pozorovány případy s delší dobou do nástupu, většinou v období do 2 týdnů po zahájení léčby HCV.

Amiodaron má být u pacientů užívajících sofosbuvir používán pouze tehdy, jestliže jiná dostupná antiarytmická léčba není snášena nebo je kontraindikována.

Pokud je souběžné užívání amiodaronu považováno za nezbytné, doporučuje se, aby pacienti podstoupili monitorování srdeční funkce s hospitalizací po dobu prvních 48 hodin po zahájení souběžného podání, poté má probíhat ambulantní monitorování nebo monitorování srdečního tepu prováděné pacientem, a to každý den po dobu nejméně prvních 2 týdnů léčby.

Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu má být výše popsáním způsobem monitorována srdeční funkce i u pacientů, kteří přestali amiodaron užívat během několika posledních měsíců a kteří zahájili léčbu sofosbuvirem.

Všichni pacienti, kteří užívají amiodaron současně se sofosbuvirem, mají být varováni ohledně symptomů bradykardie a srdeční blokády a má jim být doporučeno, aby v případě, že se u nich tyto symptomy objeví, neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

Hyperthyreóza (viz bod 4.8)

Během léčby amiodaronem nebo do několika měsíců po jejím ukončení se může objevit hyperthyreóza. Klinické známky, obvykle mírné, jako např. úbytek hmotnosti, vznik arytmií, angina pectoris, městnavé srdeční selhání by měly varovat lékaře. Diagnózu podporuje zřetelnější pokles sérové hladiny ultrasenzitivního TSH (usTSH). V takovýchto případech by amiodaron měl být vysazen. K úpravě obvykle dochází po několika měsících po ukončení léčby; klinické úpravě předchází normalizace funkčních thyreoidálních testů. Těžké případy s klinickým obrazem thyreotoxikózy, někdy fatální, vyžadují intenzivní terapeutický zásah. Léčba by měla být přizpůsobena každému individuálnímu případu: thyreostatika (která nemusí být vždy účinná), léčba kortikosteroidy, beta-blokátory.

Plicní onemocnění (viz bod 4.8)

Rozvoj dušnosti a neproduktivního kašle může souviset s plicní toxicitou, jako např. s intersticiální pneumonitidou. Byly hlášeny velmi vzácné případy intersticiální pneumonitidy po podání *i.v.* amiodaronu. V případě podezření na tuto diagnózu, u pacientů s rozvíjející se námahovou dušností buď izolovanou, nebo spojenou s postižením celkového zdravotního stavu (únava, pokles hmotnosti, horečka), by měl být proveden RTG hrudníku. Při intersticiální pneumonitidě by léčba amiodaronem měla být přehodnocena, krátce po vysazení amiodaronu je obvykle reverzibilní (klinické příznaky obvykle ustoupí během 3 až 4 týdnů, následované pomaleji se upravujícími rentgenovými nálezy a úpravou plicních funkcí během několika měsíců), a mělo by být uvažováno o kortikosteroidní terapii.

Byly pozorovány velmi vzácné případy těžkých, někdy fatálních respiračních komplikací v období bezprostředně po chirurgickém výkonu (akutní syndrom dechové tísně dospělých – ARDS); může se podílet interakce s kyslíkem ve vysoké koncentraci (viz body 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 *i.v.* podání se může vyskytnout akutní postižení jater (včetně závažné hepatocelulární nedostatečnosti nebo jaterního selhání, někdy fatálního) a chronické jaterní onemocnění. Dávka amiodaronu by proto měla být snížena nebo by měla být léčba přerušena, jestliže dojde k vzestupu transamináz převyšujícímu 3x normální hodnoty.

Klinické a biologické příznaky chronického jaterního onemocnění způsobené perorálním podáváním amiodaronu mohou být minimální (hepatomegalie, vzestup transamináz až 5x nad normu) a jsou reverzibilní po ukončení terapie, ale byly hlášeny i fatální případy.

Neuromuskulární onemocnění (viz bod 4.8)

Amiodaron může způsobit periferní senzomotorickou neuropatii a/nebo myopatii. Během několika měsíců po vysazení amiodaronu obvykle vymizí, ale v některých případech ne zcela.

Oční onemocnění (viz bod 4.8)

Jestliže se objeví rozmazané vidění nebo dojde k poklesu visu, má být ihned provedeno kompletní oční vyšetření včetně fundoskopie. Objevení se neuropatie optiku a/nebo neuritidy optiku vyžaduje vysazení amiodaronu, je možný rozvoj slepoty.

Lékové interakce (viz bod 4.5)

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

Varování

Nežádoucí účinky (viz bod 4.8) jsou obvykle závislé na dávce, proto má být podána minimální účinná udržovací dávka.

Pacienti mají být upozorněni, že během terapie se nemají vystavovat slunci a že mají použít ochranné vrstvy (viz bod 4.8).

Monitorace (viz bod 4.8)

Před zahájením terapie je doporučeno pořídit EKG záznam a stanovit hladinu sérového draslíku.

Během léčby je doporučeno sledování transamináz a EKG.

Mimoto, jelikož amiodaron může vyvolat hypothyreózu nebo hyperthyreózu, zvláště u pacientů s onemocněním štítné žlázy v osobní anamnéze, se doporučuje klinické a laboratorní (usTSH) vyšetření před podáním amiodaronu. Monitorace by měla být prováděna během léčby a po několik měsíců po jejím přerušení. Hladina sérového usTSH má být měřena, pokud je podezření na thyreoidální dysfunkci.

Zvláště v kontextu chronického podávání antiarytmik byly hlášeny případy zvýšení komorového defibrilačního a/nebo stimulačního prahu kardiostimulátoru nebo implantovatelného kardioverteru-defibrilátoru. Tyto přípravky mohou ovlivnit účinnost těchto zařízení.

Proto je před i během léčby amiodaronem doporučeno opakované ověřování funkčnosti těchto zařízení.

Thyreoidální abnormality (viz bod 4.8)

Amiodaron obsahuje jód a může tedy interferovat s vychytáváním radiojódu. Nicméně thyreoidální funkční testy (f-T3, f-T4, usTSH) zůstávají interpretovatelné. Amiodaron inhibuje periferní konverzi thyroxinu (T4) na trijodthyronin (T3) a může být příčinou izolovaných biochemických změn (vzestup f-T4, f-T3 v séru bývá nepatrně snížený nebo dokonce v normě) u klinicky euthyreoidních pacientů. V takovýchto případech není důvod k přerušení terapie amiodaronem.

Podezření na hypothyreózu může být, jestliže se vyskytnou následující klinické příznaky, obvykle mírné: vzestup hmotnosti, nesnášenlivost chladu, snížená aktivita, výrazná bradykardie. Diagnóza je podpořena zřetelným vzestupem usTSH v séru. Euthyroidní stav se

obvykle dostaví od 1 do 3 měsíců následujících po přerušení léčby. V život ohrožujících situacích může léčba amiodaronem pokračovat v kombinaci s L-Thyroxinem. Dávka L-Thyroxinu se upravuje dle hladin TSH.

Anestezie (viz bod 4.5 a 4.8)

Před chirurgickým zákrokem by měl být anesteziolog informován o tom, že pacient užívá amiodaron.

Přípravek obsahuje monohydrát laktosy.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Přípravky vyvolávající „torsade de pointes“ nebo prodlužující QT interval

Přípravky vyvolávající „torsade de pointes“

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, některá neuroleptika, cisaprid, erythromycin intravenózně, pentamidin parenterálně, kvůli zvýšenému riziku potenciálně letální „torsade de pointes“.

Přípravky prodlužující QT interval

Společné podávání přípravků prodlužujících QT interval s amiodaronem musí probíhat vždy na základě důsledného posouzení potenciálních rizik a výhod pro pacienta vzhledem k tomu, že může dojít k vyvolání „torsades de pointes“ (viz bod 4.4) a pacient musí být stále monitorován ohledně prodloužení QT intervalu.

Fluorochinolony

Pacienti léčení amiodaronem by neměli užívat fluorochinolony.

Přípravky snižující srdeční frekvenci nebo způsobující poruchu automaticity nebo vedení

Kombinace s těmito přípravky není doporučena.

Beta-blokátory a blokátory kalciového kanálu snižující tepovou frekvenci (verapamil, diltiazem) - může dojít k poruchám automaticity (vážná bradykardie) nebo vedení.

Látky, které mohou způsobit hypokalémii

Kombinace s následujícími přípravky není doporučena.

- Stimulující laxativa, která mohou způsobit hypokalémii a tedy riziko „torsade de pointes“. Ostatní laxativa používat lze.

Jen s velkou opatrností lze amiodaron kombinovat s následujícími léky:

- Diuretika způsobující hypokalémii, samotná i v kombinaci
- Systémové kortikoidy (gluko-, mineralo-), tetracosactid
- Amfotericin B podávaný intravenózně.

Pro prevenci hypokalémie (a k úpravě hypokalémie) je nezbytné monitorovat QT interval, a v případě vzniku komorové tachykardie typu „torsade de pointes“ nesmějí být podána antiarytmika (má být zahájena komorová stimulace; může být použito i.v. magnézium).

Celková anestezie (viz body 4.4 a 4.8)

Byly zaznamenány potenciálně vážné komplikace u pacientů s celkovou anestezí: bradykardie (neodpovídající na atropin), hypotenze, poruchy vedení, snížený srdeční výdej. Ve velmi vzácných případech byly hlášeny závažné respirační komplikace (akutní syndrom respirační tísně dospělých), někdy fatální, bývají obvykle pozorovány v období bezprostředně následujícím po chirurgickém výkonu. Mohou vyplývat z možné interakce s kyslíkem ve vysoké koncentraci.

Působení amiodaronu na ostatní léčivé přípravky

Amiodaron a jeho metabolit desetylamiodaron, inhibují CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 a P-glykoprotein a mohou zvýšit expozici jejich substrátům.

Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu může dojít k interakcím po několika měsících od ukončení léčby amiodaronem.

Substráty glykoproteinu P

Amiodaron je inhibitor glykoproteinu P. Při společném podávání se substráty gp-P se očekává zvýšení jejich expozice.

Digitalis

Mohou se objevit poruchy automaticity (vážná bradykardie) nebo atrioventrikulárního vedení (synergické působení). Kromě toho je možný vzestup plazmatické hladiny digoxinu (vzhledem k poklesu jeho clearance). Je třeba monitorovat EKG a plazmatickou hladinu digoxinu a pacienti by měli být sledováni ohledně klinických příznaků digitalisové toxicity. Může být nutné upravit léčebnou dávku digitalisu.

Dabigatran

Vzhledem k riziku krvácení je třeba opatrnosti při podávání amiodaronu s dabigatranem. Může být třeba upravit dávku dle informace o přípravku dabigatran.

Substráty CYP2C9

Amiodaron zvyšuje inhibicí cytochromu P450 2C9 plazmatickou koncentraci substrátů CYP2C9, jako jsou warfarin nebo fenytoin.

Warfarin

Kombinace warfarinu s amiodaronem může vést ke zvýšení účinku warfarinu, a tím zvýšit riziko krvácení. Je nezbytné sledovat protrombinový čas (INR) častěji a podle aktuálních hodnot upravit dávku warfarinu jak během léčby amiodaronem, tak po jeho vysazení.

Fenytoin

Kombinace fenytoinu s amiodaronem může vést k předávkování fenytoinem, vyvolávajícímu neurologické příznaky. Musí se provádět klinické sledování a dávka fenytoinu musí být snížena, jakmile se objeví příznaky předávkování; hladina plazmatického fenytoinu má být rozhodující.

Substráty CYP2D6

Flekainid

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

Substráty CYP 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

Kombinace s amiodaronem může zvýšit plazmatickou hladinu cyklosporinu. Dávky mají být upraveny.

Fentanyl

Kombinace fentanylu s amiodaronem může zvýšit farmakologický účinek fentanylu a zvýšit riziko jeho toxicity.

Statiny

Kombinací amiodaronu se statiny metabolizovanými CYP3A4 jako jsou simvastatin, atorvastatin a lovastatin se zvyšuje riziko svalové toxicity. Pokud je podáván amiodaron, doporučuje se používat statiny nemetabolizované CYP3A4.

Jiné léky metabolizované CYP3A4

Např. lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin, kolchicin.

Působení ostatních přípravků na amiodaron

Inhibitory CYP3A4 a CYP2C8 mohou být potenciálně schopny inhibovat metabolismus amiodaronu a zvyšovat jeho expozici.

Doporučuje se vyhnout užívání inhibitorů CYP3A4 (grapefruitový džus a některé léčivé přípravky) během léčby amiodaronem.

Další lékové interakce s amiodaronem (viz bod 4.4)

Souběžné podávání amiodaronu s režimem obsahujícím sofosbuvir může vést k závažné symptomatice bradykardii. Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, je doporučeno monitorování srdeční funkce (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vzhledem ke svým účinkům na štítnou žlázu plodu je amiodaron v těhotenství kontraindikován, vyjma případů, kdy benefit převáží nad rizikem.

Kojení

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Léčba tímto léčivým přípravkem vyžaduje pravidelný lékařský dohled. Dokonce, i když se tento léčivý přípravek používá podle pokynů, může být schopnost reagovat změněna takovým způsobem, že schopnost řídit, obsluhovat stroje nebo pracovat v nebezpečných pozicích bude narušena.

Vyšší měrou to platí na začátku léčby, při zvyšování dávky a změně přípravku a při kombinování s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou seřazeny podle četnosti za použití následující zvyklosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: hemolytická anemie, aplastická anemie, trombocytopenie.

Není známo: neutropenie, agranulocytóza.

Poruchy imunitního systému

Není známo: angioneurotický edém (Quinckeho edém); anafylaktická reakce, anafylaktický šok.

Endokrinní poruchy (viz bod 4.4)

Časté: hypothyreoidismus, hyperthyreoidismus, někdy smrtelný.

Velmi vzácné: syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu.

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo: snížená chuť k jídlu.

Psychiatrické poruchy

Časté: snížené libido.

Není známo: halucinace, delirium (včetně zmatenosti).

Poruchy nervového systému

Časté: extrapyramidový třes, noční děsy, poruchy spánku.

Méně časté: periferní senzomotorická neuropatie a/nebo myopatie, obvykle reverzibilní po vysazení léku (viz bod 4.4), závratě.

Velmi vzácné: cerebelární ataxie, benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri), bolest hlavy.

Není známo: parkinsonismus, parosmie.

Poruchy oka

Velmi časté: mikrodepozita v rohovce obvykle omezená na oblast pod pupilou, depozita mohou být spojena s barevnými kruhy při oslnění nebo s rozostřeným viděním. Rohovková mikrodepozita se skládají z komplexu tukových depozit a jsou reverzibilní po přerušení léčby.

Velmi vzácné: neuropatie/neuritida optiku, které mohou vést k rozvoji slepoty (viz bod 4.4).

Srdeční poruchy

Časté: bradykardie, převážně středně závažná a závisející na dávce.

Méně časté: vznik nebo zhoršení arytmií, někdy následované srdeční zástavou (viz bod 4.4 a 4.5), převodní poruchy (sinoatriální blok, AV blok různého stupně) (viz bod 4.4).

Velmi vzácné: významná bradykardie nebo sinusová zástava u pacientů s dysfunkcí sinusového uzlu a/nebo u starších pacientů.

Není známo: torsade de pointes (viz body 4.4 a 4.5).

Cévní poruchy

Velmi vzácné: vaskulitida.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté: plicní toxicita (alveolární/intersticiální pneumonitida nebo fibrosa, pleuritida, organizující se obliterující bronchiolitická pneumonie/BOOP), někdy fatální (viz bod 4.4).

Velmi vzácné: bronchospasmus u pacientů s vážnou respirační nedostatečností, a zvláště u astmatických pacientů, akutní syndrom respirační tísně dospělých, někdy fatální, obvykle bezprostředně po chirurgickém zákroku (možná interakce s kyslíkem ve vysoké koncentraci) (viz bod 4.4 a 4.5).

Není známo: pulmonální krvácení.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: benigní gastrointestinální poruchy (nausea, zvracení, nechutenství) obvykle se objevující při nasycovacích dávkách a ustupující s poklesem dávky.

Časté: Zácpa.

Méně časté: Sucho v ústech.

Není známo: Pankreatitida (akutní).

Poruchy jater a žlučových cest (viz bod 4.4)

Velmi časté: 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 spontánně nebo po snížení dávky.

Časté: akutní onemocnění jater s vysokými transaminázami a/nebo žloutenkou, včetně jaterního selhání, které někdy bývá fatální.

Velmi vzácné: chronické onemocnění jater (pseudoalkoholová hepatitida, cirhóza), někdy smrtelná.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Velmi časté: fotosenzitivita (viz bod 4.4).

Časté: břidlicově šedivé nebo modravé kožní pigmentace v případech dlouhodobé léčby vysokými denními dávkami; tyto pigmentace pomalu vymizí po přerušení léčby; ekzém.

Velmi vzácné: zarudnutí v průběhu probíhající radioterapie, kožní rash, obvykle nespecifický, exfoliativní dermatitida, alopecie.

Není známo: kopřivka; závažné kožní reakce jako toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), bulózní dermatitida, léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: svalová slabost.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácné: epididymitis, impotence.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Není známo: granulom včetně granulomu kostní dřevě.

Vyšetření

Velmi vzácné: vzestup kreatininu v krvi.

Poranění, otravy a procedurální komplikace

Není známo: primární dysfunkce štěpu po transplantaci srdce (viz bod 4.4).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky:
www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

O akutním předávkování amiodaronem neexistuje mnoho údajů.

Bylo popsáno několik případů sinusové bradykardie, srdečního bloku, ventrikulární tachykardie, torsade de pointes, oběhového selhání a postižení jater.

Léčba má být symptomatická. Amiodaron ani jeho metabolity nejsou dialyzovatelné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiarytmika, třída III

ATC skupina: C01BD01

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.

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).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Amiodaron se absorbuje pomalu a proměnlivě.

Distribuce

Distribuční objem je velký (více než 66 l/kg, tj. více než 5000 l). Většina amiodaronu je distribuována v adipózní tkáni. Vysoce prostupuje orgány s velkým zastoupením adipózní tkáně, jako např. plíce, lymfatické uzliny, srdce, játra, pankreas, ledviny, svalová tkáň a štítná žláza.

Průměrná biologická dostupnost amiodaronu je přibližně 40 až 50 %.

Maximální plazmatická koncentrace po jedné dávce je dosažena po 2 až 10 hodinách. Při delší léčbě se maximálních koncentrací v plazmě dosahuje postupně, během několika týdnů či měsíců.

Biotransformace

Amiodaron je metabolizován hlavně v játrech a částečně ve střevě (tj. ve střevní sliznici). Hlavní metabolické pochody jsou desethylace (v játrech) a N-dealkylace (ve střevech). Hlavním metabolitem amiodaronu je mono-N-desethylamiodaron (desethylamiodaron), který je farmakologicky aktivní.

Byly také identifikovány další (bezejódové) metabolity; jejich možná akumulace, farmakodynamické a toxické účinky nebyly dosud plně prozkoumány.

Farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti desethylamiodaronu jsou podobné amiodaronu.

Eliminace

Amiodaron se vylučuje převážně žlučí (ve stolici). Jelikož eliminace močí je nepatrná, u pacientů s renálním selháním není nutná úprava dávky.

Eliminační poločas po jedné dávce je průměrně 3.2 až 20.7 hodin, clearance je 0.14 až 0.69 l/min. Po delším podávání je eliminační poločas velmi dlouhý, tj. 13 až 103 dní (53 ± 24 v průměru). Po ukončení léčby eliminace pokračuje několik měsíců.

Během prvních dnů léčby se lék akumuluje v těle. K eliminaci dochází po několika dnech a rovnovážná plazmatická koncentrace se dosahuje postupně, během několika týdnů či měsíců. Vzhledem k výše uvedené charakteristice by měla být léčba zahájena zaváděcí dávkou, aby bylo rychle dosaženo takových koncentrací ve tkáních, které jsou nutné pro terapeutickou účinnost.

Klinický antiarytmický účinek je pozorován asi za 7 dní a maximální účinek za 15 až 30 dní.

Po ukončení léčby terapeutický účinek přetrvává 10 dní až jeden měsíc.

Amiodaron prostupuje placentární bariérou. Také se vylučuje do mateřského mléka.

Amiodaron se nevylučuje hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

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 folikulů u laboratorních potkanů;
- dyslipidóza s infiltrací plic a lymforetikulárního systému makrofágy u psů a potkanů;
- fototoxická 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 žádné teratogenní účinky. Amiodaron přechází do mateřského mléka. Ve studiích mutagenity nevykazovala látka žádný genotoxický potenciál.

Ve dvouleté studii zkoumající kancerogenitu amiodaronu u potkanů byl prokázán u obou pohlaví v klinicky doporučených dávkách vyšší výskyt folikulárních nádorů štítné žlázy (adenomy a/nebo karcinomy). Vzhledem k tomu, že výsledky testů mutagenity byly negativní, vznikly tyto nádory s největší pravděpodobností epigenetickým a nikoli genotoxickým mechanismem. U myši byl pozorován pouze na dávce závislý vznik folikulární hyperplazie štítné žlázy, avšak nikoli vznik karcinomů. Tento vliv amiodaronu na štítnou žlázu potkanů a myši byl nejspíše způsoben vlivem na syntézu a/nebo uvolnění hormonů štítné žlázy. Význam těchto výsledků ve vztahu k lidskému organismu je nízký.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Průhledný PVC/Al blistr, krabička.

Velikost balení: 30, 50 a 60 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

EBEWE Pharma Ges.m.b.H.Nfg.KG, Mondseestrasse 11, 4866 Unterach am Attersee, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

13/1016/93-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. 10. 1993

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 8. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

3. 11. 2021