

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amiokordin 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje amiodaroni hydrochloridum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna tableta obsahuje 88,4 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

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 pouze k 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 (život ohrožující předčasné kontrakce komor, komorové 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 určen k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Iniciální dávkování: během prvních 8 až 10 dnů 600 mg amiodaronu denně, rozdělených do třech dílčích dávek. Úvodní dávka může být zvýšena až na 1 200 mg (tj. 6 tablet).

Udržovací terapie: minimální účinnou dávkou je třeba stanovit podle individuální klinické odpovědi, obvykle se pohybuje mezi 100 mg až 400 mg amiodaronu denně. Amiokordin 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 dosud stanovena.
V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Tablety se polykají celé (ale mohou být i 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 třech dávek denně.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1 a hypersenzitivita na jód (jedna 200mg tableta obsahuje přibližně 75 mg jódu)
- Sinusová bradykardie a sinoatriální bloky
- Sick sinus syndrom, pokud pacient nemá kardiostimulátor (riziko sinusové zástavy)
- Poruchy vedení (těžké poruchy AV, bifascikulární nebo trifascikulární), pokud pacient nemá kardiostimulátor
- Onemocnění štítné žlázy (tyreoidální dysfunkce)
- Kombinovaná léčba s léky, které mohou způsobit stav torsades de pointes (*viz bod 4.5*)
- Laktace (*viz bod 4.6*)

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Srdeční poruchy (*viz bod 4.8*):

Příliš vysoké dávky mohou vést k těžké bradykardii a poruchám vedení s projevy idioventrikulárního rytmu, zejména u starších pacientů nebo během léčby digitalisem. Za těchto okolností má být amiodaron vysazen. Pokud je to nutné mají být podány beta-agonisté nebo glukagon. V případě těžké symptomatické bradykardie je na zvážení zavedení kardiostimulátoru, protože biologický poločas amiodaronu je dlouhý.

Při léčbě starších pacientů je třeba opatrnosti, protože se může vyskytnout bradykardie.

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

V případě výskytu sinoatriálního bloku, AV bloku druhého či třetího stupně nebo bifascikulárního bloku má být léčba přerušena, neboť použití amiodaronu je u těchto stavů kontraindikováno (*viz bod 4.3*).

Amiodaron má slabý proarytmogenní účinek. Byl hlášen vznik nové arytmie nebo zhoršení léčené arytmie, někdy s fatálními následky. Je důležité, byť obtížné, rozlišit nedostatečnou účinnost léčiva od proarytmogenního účinku, zda je to nebo není v souvislosti se zhoršením stavu srdce. Proarytmogenní účinek se obecně vyskytuje v souvislosti s faktory prodloužení QT intervalu, jako jsou lékové interakce a/nebo porucha elektrolytů (*viz body 4.5 a 4.8*). I přes prodloužení QT intervalu, vykazuje amiodaron nízkou torsadogenní aktivitu.

Závažná bradykardie a srdeční blokáda (*viz bod 4.5*):

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 popsaným 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.

Hypertyreóza (viz bod 4.8):

Během léčby amiodaronem nebo do několika měsíců po jejím ukončení se může objevit hypertyreóza. Klinické známky, obvykle mírné, jako např. úbytek hmotnosti, astenie, neklid, zvýšení srdečního pulsu, vznik arytmie, angina pectoris, městnavé srdeční selhání, mají varovat lékaře. Diagnózu podporuje zřetelnější pokles sérové hladiny ultrasenzitivního TSH (usTSH), zvýšení T₃ a snížení TSH odpovědi na tyreotropní hormon. Může se vyskytnout i zvýšení revezního T₃ (rT₃).

V případech hypertyreózy má být amiodaron vysazen. K úpravě obvykle dochází po několika měsících po ukončení léčby; ačkoli byly hlášeny i závažné případy, někdy fatální. Klinické úpravě předchází normalizace funkčních tyreoidálních testů.

Léčba má být přizpůsobena každému jednotlivému případu: tyrostatika (která nemusí být vždy účinná), léčba kortikosteroidy, beta-blokátory.

Primární dysfunkce štěpu (PGD – primary graft dysfunction) po transplantaci srdce

V retrospektivních studiích bylo užívání amiodaronu u příjemců transplantátů před transplantací srdce spojeno s vyšším rizikem primární dysfunkce štěpu (PGS).

PGD je život ohrožující komplikace transplantace srdce, která se projevuje levostrannou, pravostrannou nebo biventrikulární dysfunkcí vznikající během prvních 24 hodin po transplantaci a pro kterou není identifikovatelný druhotný důvod (viz bod 4.8). Závažná PGD může být ireverzibilní.

U pacientů na čekající listině na transplantaci srdce se má rozhodnout o používání alternativního antiarytmika co nejdříve před transplantací.

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. Pokud se rozmazané vidění nebo pokles visu neobjeví, je oftalmologické vyšetření doporučeno jednou ročně.

Jaterní onemocnění (viz bod 4.8):

Důkladné sledování jaterních testů (aminotransferázy) se doporučuje, jakmile je zahájena léčba amiodaronem, a dále pravidelně během léčby. U perorální a intravenózní formy se během prvních 24 hodin po i.v. podání může vyskytnout akutní postižení jater (včetně závažné hepatocelulární nedostatečnosti nebo jaterního selhání, někdy fatálního) a chronické jaterní onemocnění. Dávka amiodaronu má být proto snížena nebo má být léčba přerušena, jestliže dojde k vzestupu aminotransferáz převyšujícímu 3 x normálního hodnoty. Klinické a biologické příznaky chronického jaterního onemocnění způsobené perorálním podáváním amiodaronu mohou být minimální (hepatomegalie, vzestup aminotransferáz až 5 x nad normální rozsah hodnot) a reverzibilní po ukončení terapie, nicméně byly hlášeny i fatální případy. Ačkoli v literatuře nebyly hlášeny případy potenciace nežádoucích jaterních účinků alkoholem, pacientům má být při užívání amiodaronu doporučeno omezit příjem alkoholu.

Neuromuskulární poruchy (viz bod 4.8):

Amiodaron může vyvolat periferní senzomotorickou neuropatii a/nebo myopatii. Oba tyto stavy mohou být závažné, ačkoli rekonvalescence obvykle nastane během několika měsíců po vysazení amiodaronu, nicméně v některých případech ne zcela.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy (viz bod 4.8):

Rozvoj dušnosti a neproduktivního kašle může být známkou plicní toxicity amiodaronu (hypersenzitivní pneumonitida, alveolární/intestinální pneumonitida nebo fibróza, pleuritida, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)). Uvedené znaky mohou zahrnovat dušnost

(která může být závažná a nevysvětlitelná stavem srdce), neproduktivní kašel a celkové zhoršení zdraví (únava, úbytek hmotnosti a horečka). Nástup je obvykle pomalý, ale může rychle progredovat. Zatímco většina případů byla hlášena při dlouhodobé léčbě, několik se jich vyskytlo brzy po začátku léčby.

Pacienti mají být pečlivě klinicky sledováni a před začátkem léčby má být vzata do úvahy možnost rentgenu plic. Během léčby, pokud je podezření na plicní toxicitu, to má být opakováno včetně souvisejících plicních testů a pokud je to možné změřit transfer faktor. Počáteční radiologické změny mohou být těžko odlišitelné od městnání plicních žil. Plicní toxicita byla obvykle reverzibilní po včasné vysazení léčby amiodaronem, s kortikosteroidní léčbou nebo bez ní. Klinické symptomy se často vyřeší během několika týdnů po pomalém zlepšení radiologie a plicních funkcí. Někteří pacienti se mohou zhoršit navzdory vysazení amiodaronu.

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*).

Závažné bulózní reakce:

Život ohrožující nebo fatální kožní reakce: Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (TEN) (*viz bod 4.8*). Pokud se vyskytnou příznaky nebo známky SJS, TEN (např. progredující kožní vyrážka často s puchýři nebo slizničními lézemi) má být léčba amiodaronem okamžitě přerušena.

Lékové interakce (*viz bod 4.5*):

Nedoporučuje se souběžné užívání amiodaronu s následujícími léky: beta-blokátory, blokátory kalciového kanálu snižující srdeční frekvenci (verapamil, diltiazem), stimulační laxativa, která mohou způsobit hypokalemii. V případě hypokalemie, jsou nutná nápravná opatření a sledování QT intervalu. V případě torsades de pointes se nesmějí podat antiarytmika, má být zahájena komorová stimulace, může být intravenózně podán hořčík.

Zvláštní opatření

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

Poruchy kůže a podkožní tkáň (*viz bod 4.8*):

Pacienti mají být instruováni, aby se během léčby vyhnuli expozici slunci a používali ochranná opatření, protože mohou být přehnaně senzitivní na sluneční záření, což může přetrvávat po několik měsíců po vysazení amiodaronu. Ve většině případů jsou symptomy omezeny na brnění, pálení a erytém po expozici kůže slunečnímu záření, ale byly i případy závažných fototoxických reakcí s puchýři.

Monitorace (*viz bod 4.8*):

Před zahájením terapie je doporučeno pořídit EKG záznam a stanovit hladinu sérového draslíku. Během léčby je doporučeno sledování aminotransferáz (*viz bod 4.4.1*) a EKG.

Jelikož amiodaron může vyvolat hypotyreózu nebo hypertyreózu, zvláště u pacientů s onemocněním štítné žlázy v anamnéze, při podezření na dysfunkci štítné žlázy a u starších pacientů, se doporučuje klinické a laboratorní (usTSH) vyšetření před podáním amiodaronu. Monitorace má být prováděna během léčby, v 6měsíčních intervalech, a po několik měsíců po přerušeni léčby.

Zvláště při chronickém podávání antiarytmik byly hlášeny případy zvýšení komorového defibrilačního a/nebo stimulačního prahu kardiostimulátoru nebo implantovatelného kardiovertu-defibrilátoru. Antiarytmika mohou ovlivnit účinnost těchto přístrojů. Proto je před léčbou i během léčby amiodaronem doporučeno opakované ověřování jejich funkčnosti.

Tyreoidální abnormality (*viz bod 4.8*):

Amiodaron obsahuje jód a může tedy interferovat s vychytáváním radiojodu. Nicméně tyreoidální funkční testy (f-T₃, f-T₄, usTSH) zůstávají interpretovatelné. Amiodaron inhibuje periferní konverzi

thyroxinu (T₄) a trijodthyroninu (T₃) a může být příčinou izolovaných biochemických změn (vzestup f-T₄, f-T₃ v séru bývá nepatrně snížený nebo dokonce v normě) u klinicky eutyreoidních pacientů. V takových případech není důvod k přerušení léčby amiodaronem, pokud není klinicky nebo biologicky (usTSH) průkazná porucha štítné žlázy.

Podezření na hypotyreózu může být při výskytu následujících obvykle mírných klinických příznaků: vzestup hmotnosti, nesnášenlivost chladu, snížená aktivita, výrazná bradykardie. Diagnóza je podpořena zřetelným vzestupem usTSH v séru a zvýšené odpovědi TSH na TRH (thyrotropin uvolňující hormon). Eutyreoidní stav se obvykle dostaví od 1 do 3 měsíců následujících po přerušení léčby.

Pediatrická populace

Účinnost a bezpečnost amiodaronu u dětí nebyla dosud stanovena. Podávání pediatrickým pacientům se proto nedoporučuje.

Amiokordin obsahuje laktosu.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Léčiva, která vyvolávají torsades de pointes nebo prodlužují QT interval

Léčiva vyvolávající torsades de pointes

Kombinace amiodaronu s léčivými, které mohou vyvolat torsades de pointes jsou kontraindikovány (viz bod 4.3):

- Antiarytmika třídy Ia - např. chinidin, prokainamid, disopyramid;
- Antiarytmika třídy III - např. sotalol, bretylium;
- Další léčiva bez antiarytmického účinku:
 - intravenózní erythromycin, injekční kotrimoxazol nebo pentamidin kvůli zvýšenému riziku potenciálně letální komorové tachykardie typu torsades de pointes;
 - některá antipsychotika - např. chlorpromazin, levomepromazin, flufenazin, haloperidol, sulpirid, amisulprid, ziprasidon, risperidon, kvetiapin, klozapin, zotepin, olanzapin a sertindol;
 - lithium a tricyklická antidepresiva - např. doxepin, maprotilin, amitriptylin;
 - některá antihistaminika - např. terfenadin, astemizol, mizolastin;
 - antimalarika - např. chinin, meflochin, chlorochin, halofantrin,
 - moxifloxacin.

Léčiva prodlužující QT interval

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

Pacienti léčení amiodaronem nemají užívat fluorochinolony (souběžné podání s moxifloxacinem je kontraindikováno). U pacientů užívajících amiodaron s fluorochinolony byly hlášeny vzácné případy prodloužení QT intervalu s torsades de pointes nebo bez něho (viz bod 4.3).

Léčiva snižující srdeční frekvenci nebo způsobují poruchu automacie nebo vedení

Kombinace s těmito léčivými není doporučena:

- beta-blokátory a blokátory kalciového kanálu snižující tepovou frekvenci (verapamil, diltiazem) - může dojít k potenciaci negativně chronotropních vlastností (vážná bradykardie) nebo zpomalení vedení.

Léčiva, která mohou způsobit hypokalemii

Kombinace s těmito léčivými není doporučena:

- stimulační laxativa, která mohou způsobit hypokalemii a tedy riziko torsades de pointes

S opatrností lze amiodaron kombinovat s následujícími léčivými, které také mohou vyvolat hypokalemii a/nebo hypomagnezemií:

- diuretika způsobující hypokalemii, samotná i v kombinaci
- systémové kortikoidy (gluko-, mineralo-), tetrakosaktid
- intravenózní amfotericin B.

Je nezbytná prevence hypokalemie (a úprava hypokalemie). V případě hypokalemie, jsou nutná nápravná opatření a sledování QT intervalu. V případě torsades de pointes se nesmějí podávat antiarytmika, má být zahájena komorová stimulace, může být intravenózně podán hořčík.

Celková anestezie (viz body 4.4 a 4.8)

Je potřeba opatrnost během celkové anestezie nebo při vysokých dávkách oxygenoterapie.

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, někdy fatální respirační komplikace (akutní syndrom respirační tísně dospělých). Mohou vyplývat z možné interakce s kyslíkem ve vysoké koncentraci.

Farmakokinetické interakce

Působení amiodaronu na ostatní léčivé přípravky

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

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

Substráty glykoproteinu-P

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

- *Digitalis*: mohou se objevit poruchy automacie (vážná bradykardie) nebo atrioventrikulárního vedení (pokles clearance). Je třeba monitorovat EKG, plazmatickou hladinu digoxinu a pacienti mají být sledováni ohledně příznaků digitalisové toxicity. Může být nutné upravit léčebnou dávku digitalisu.
- *Dabigatran*: vzhledem k riziku krvácení je třeba opatrnosti při podávání amiodaronu s dabigatranem. Dávku může být potřeba upravit dle informace o léčivém přípravku obsahujícím dabigatran.

Substráty CYP2C9

Amiodaron zvyšuje plazmatickou koncentraci perorálních antikoagulancií (warfarin) a fenytoinu inhibicí CYP2C9.

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 během léčby amiodaronem i po jeho vysazení.

- *Fenytoin*: kombinace fenytoinu s amiodaronem může vést k předávkování fenytoinem, vyvolávajícím neurologické příznaky. Musí se provádět klinické sledování a dávka fenytoinu musí být snížena, jakmile se objeví příznaky předávkování. Je tedy zapotřebí stanovovat plazmatické hladiny fenytoinu.

Substráty CYP2D6

- *Flekainid*: vzhledem k tomu, že flekainid je metabolizován převážně CYP2D6, inhibicí tohoto izoenzymu může amiodaron zvýšit plazmatické hladiny flekainidu; doporučuje se snížit dávku flekainidu o 30 - 50 % a u pacientů pečlivě monitorovat nežádoucí účinky (závrť, nevolnost a třes). Sledování plazmatických hladin flekainidu se v takových případech silně doporučuje. Interakce může vyvinout až v průběhu týdnů a jelikož je amiodaron vylučován z těla pomalu,

je pravděpodobné, že interakce přetrvává ještě několik týdnů po vysazení.

Substráty CYP3A4

Pokud jsou takové léky podávány souběžně s amiodaronem, inhibítorem CYP3A4, může to vést k vyšší hladině jejich plazmatických koncentrací, což může vést k možnému zvýšení jejich toxicity:

- *Cyklosporin A*: plazmatické hladiny cyklosporinu se při použití v kombinaci mohou zvýšit až dvojnásobně. Snížení dávky cyklosporinu může být nutné k udržení plazmatických hladin v terapeutickém rozsahu.
- *Fentanyl*: kombinace fentanylu s amiodaronem může zvýšit farmakologický účinek fentanylu a zvýšit riziko jeho toxicity.
- *Statiny*: riziko svalové toxicity (např. rabdomyolýzy) je zvýšeno při souběžném podání amiodaronu se statiny, které jsou metabolizovány CYP3A4 jako je simvastatin, atorvastatin a lovastatin. Při souběžném použití s amiodaronem se doporučuje užívat statiny, které se nemetabolizují CYP3A4.
- *Jiné léky metabolizované cytochromem CYP3A4*: příklady takových léků jsou lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamin, ergotamin a kolchicin.

Účinek jiných léčiv na amiodaron

Inhibitory CYP3A4 a inhibitory CYP2C8 mohou mít potenciál inhibovat metabolismus amiodaronu a zvýšit jeho expozici.

Během léčby amiodaronem se doporučuje vyhnout se CYP3A4 inhibitorům (grapefruitový džus a některé léčivé přípravky).

Další lékové interakce amiodaronu

Souběžné podávání amiodaronu s režimem obsahujícím sofosbuvir může vést k závažné symptomatické bradykardii.

Pokud se souběžnému podávání nelze vyhnout, je doporučeno monitorování srdeční funkce (*viz bod 4.4*).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Vzhledem k účinkům na štítnou žlázu plodu může být amiodaron podáván v těhotenství pouze v závažných případech, kdy jiné léčebné metody selhaly nebo nejsou možné. Doba léčby má být co nejkratší.

Kojení

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

Fertilita

Nejsou k dispozici data týkající se fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Podle bezpečnostních údajů o amiodaronu nebylo zaznamenáno, že by amiodaron negativně ovlivňoval schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky jsou rozříděny podle třídy orgánových systémů a zařazeny do seznamu dle frekvence výskytu podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $\leq 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$); velmi vzácné ($\leq 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné:

- hemolytická anémie, aplastická anémie, 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 nepatřičné sekrece antidiuretického hormonu (SIADH)

Poruchy metabolismu a výživy

Není známo:

- snížená chuť k jídlu

Psychiatrické poruchy:

Časté:

- snížené libido

Není známo:

- delirium (včetně zmatenosti), halucinace

Poruchy nervového systému

Časté:

- extrapyramidový třes, jehož regrese se obvykle objeví po snížení dávky nebo vysazení, noční můry, poruchy spánku

Méně časté:

- periferní senzomotorická neuropatie a/nebo myopatie, obvykle reverzibilní po vysazení léku (viz bod 4.4)

Velmi vzácné:

- cerebelární ataxie, jejíž regrese se obvykle objeví po snížení dávky nebo vysazení, benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri), bolest hlavy, závrať

Není známo:

- parkinsonismus, parosmie

Poruchy oka

Velmi časté:

- mikrodepozita v rohovce obvykle omezená na oblast pod papilou, která jsou obvykle rozpoznatelné pouze vyšetřením štěrbinovou lampou. Depozita mohou být spojena s barevnými kruhy při oslnění nebo s rozostřeným viděním. Rohovková mikrodepozita se skládají z komplexů tukových depozit a jsou reverzibilní po přerušení léčby. Depozita jsou v zásadě považována za benigní a nevyžadují přerušení léčby amiodaronem.

Velmi vzácné:

- neuropatie optiku /neuritidy, která může vést k rozvoji slepoty (viz bod 4.4)

Srdeční poruchy

Časté:

- bradykardie, převážně středně těžká a závislejší na dávce

Méně časté:

- začátek nebo zhoršení arytmie, někdy následovaná srdeční zástavou (viz body 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:

- torsades de pointes (viz body 4.4 a 4.5)

Cévní poruchy

Velmi vzácné:

- vaskulitida

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Časté:

- plicní toxicita (hypersenzitivní pneumonitida, alveolární/intersticiální pneumonitida nebo fibrosa, pleuritida, organizující se obliterující bronchiolitická pneumonie (BOOP)), někdy smrtelná (viz bod 4.4)

Velmi vzácné:

- bronchospasmus u pacientů s těžkou respirační nedostatečností a zvláště u astmatických pacientů, po chirurgickém zákroku (možná interakce s vysokou koncentrací kyslíku) (viz body 4.4 a 4.5)

Není známo:

- pulmonální krvácení

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté:

- benigní gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení, nechutenství) obvykle se objevující při vzestupných 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 do normy po snížení dávky nebo dokonce spontánně.

Časté:

- akutní onemocnění jater s vysokými transaminázami a/nebo žloutenkou, včetně jaterního selhání, které někdy bývá smrtelné

Velmi vzácné:

- chronické onemocnění jater (pseudoalkoholová hepatitida, cirhóza), někdy smrtelná

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi časté:

- fotosenzitivita (viz bod 4.4)

Časté:

- ekzém, bídlíčově šedivá nebo modravá kožní pigmentace v případech dlouhodobé léčby vysokými denními dávkami; tyto pigmentace pomalu vymizí po přerušení léčby

Velmi vzácné:

- zarudnutí v průběhu probíhající radioterapie, kožní vyrážka, obvykle nespecifická, exfoliativní dermatitida, alopecie

Není známo:

- kopřivka, závažné kožní reakce jako toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), bulózní dermatitida, léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Není známo:

- lupus-like syndrom

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Velmi vzácné:

- epididymitis, impotence

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: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Poměrně časté a závažné nežádoucí účinky mohou obvykle indikovat předávkování. Ve většině případů stačí snížit dávku nebo přechodně přerušit podávání amiodaronu a sledovat pacienta (krevní tlak, EKG).

Příznaky

Při požití velkého množství tablet může dojít k hypotenzi, bradykardii, poruchám atrioventrikulárního vedení a poškození jater.

Léčba

Výplach žaludku, podávání živočišného uhlí a salinických laxativ. Pacient musí být pečlivě sledován (zejména krevní tlak a EKG). Léčba je symptomatická. Neexistuje žádné specifické antidotum. Hemodialýza není při odstraňování amiodaronu z těla účinná. Možná bradykardie může být léčena atropinem, agonisty beta-receptorů, glukagonem nebo dočasným kardiostimulátorem.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaka, antiarytmika (III. třída podle Vaughan-Williamsovy klasifikace), ATC kód: C01BD01.

Farmakodynamické účinky

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.

Pediatrická populace

Kontrolované pediatrické studie nebyly provedeny.

V publikovaných studiích bezpečnosti amiodaronu bylo hodnoceno 1118 pediatrických 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: má být použita nejnižší možná účinná dávka; podle individuální odpovědi se pohybuje mezi 5 až 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 5 000 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). Amiodaron je metabolizován hlavně prostřednictvím CYP3A4 a také CYP2C8. Hlavní metabolické pochody jsou desethylace (v játrech) a N-dealkylace (ve střevě). Hlavním metabolitem amiodaronu je mono-N-desethylamiodaron (desethylamiodaron), který je farmakologicky aktivní. Amiodaron a jeho metabolit desethylamiodaron potenciálně vykazují *in vitro* schopnost inhibovat CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4, CYP2B6. Amiodaron a jeho metabolit desethylamiodaron mají rovněž potenciál inhibovat přenašeč P-gp. *In vivo* data popisují, že amiodaron a jeho metabolit desethylamiodaron inhibují enzymy CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, CYP1A1, CYP1A2 a přenašeč P-gp.

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 lidského mateřského mléka.

Amiodaron se nevylučuje hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou.

Pediatrická populace

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;
- 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 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 myší byl pozorován pouze na dávce závislý vznik folikulární hyperplazie štítné žlázy, avšak nikoli vznik karcinomů. Tento vliv amiodaronu na štítnou žlázu potkanů a myší 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

Povidon

Bezvodý koloidní oxid křemičitý

Magnesium-stearát (E 572)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr (Al/PVC), příbalová informace, krabička

Velikost balení: 60 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

13/018/81-S/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 5. 1981

Datum posledního prodloužení: 17. 10. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

6. 1. 2022

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).