

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

CORDARONE 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.

Tablety bílé nebo slabě krémové barvy, kulaté, s půlicí rýhou a symbolem „ve tvaru srdce“ a číslem „200“ vyraženým na jedné straně.

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.

- 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 selhání).

Přípravek Cordarone je určen k léčbě dospělých pacientů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

- *Počáteční stabilizace:* obvyklá dávka je 600 mg denně rozdělených do 3 dílčích dávek po dobu 8 až 10 dnů. Úvodní dávka může zvýšena až na 1200 mg/den.
- *Udržovací terapie:* minimální účinnou dávku je třeba stanovit podle individuální odpovědi – obvykle se pohybuje mezi 100 a 400 mg denně. Přípravek Cordarone lze podávat i obden, je tedy možné užívat 200 mg (1 tableta) obden nebo 100 mg (1/2 tablety) denně. Vzhledem k protrahovanému účinku amiodaronu jsou možná i terapeutická okénka (2 dny v týdnu).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost amiodaronu u dětí nebyla dosud stanovena. Dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se polykají v celku (ale mohou být i rozdrcené) před, během nebo po jídle.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, 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 (tyreoidální dysfunkce);
- 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 intervalu (prodloužená repolarizace) s možným vývojem vlny U. Tyto změny nejsou známkou toxicity. U starších jedinců může dojít k výraznějšímu poklesu tepové frekvence.

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

Byl hlášen vznik nových arytmíí nebo zhoršení léčených arytmíí, někdy s fatálními následky. Je důležité, ale obtížné, rozlišit nedostatečnou účinnost léčiva od proarytmogenního působení, ať už je spojeno se zhoršením srdečního onemocnění či nikoli. Proarytmogenní 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 body 4.5 a 4.8). I přes prodloužení QT intervalu vykazuje amiodaron nízkou torsadogenní aktivitu.

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.

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, vznik arytmií, angina pectoris, městnavé srdeční selhání, mají varovat lékaře. Diagnózu podporuje zřetelnější pokles sérové hladiny ultrasenzitivního TSH (usTSH). V takovýchto případech má být amiodaron vysazen. K úpravě obvykle dochází po několika měsících po ukončení léčby; klinické úpravě předchází normalizace funkčních tyreoidálních testů. Těžké případy s klinickým obrazem tyreotoxikózy, někdy fatální, vyžadují intenzivní terapeutický zásah. Léčba má být přizpůsobena každému individuálnímu případu: tyreostatika (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 čekací listině na transplantaci srdce se má rozhodnout o používání alternativního antiarytmika co nejdříve před transplantací.

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 izolovanou námahovou dušností nebo spojenou s postižením celkového zdravotního stavu (únava, pokles hmotnosti, horečka) má být proveden RTG hrudníku. Při intersticiální pneumonitidě má být léčba amiodaronem přehodnocena, krátce po vysazení amiodaronu je obvykle reverzibilní (klinické příznaky obvykle ustoupí během 3 až 4 týdnů a jsou následované pomaleji se upravujícími rentgenovými nálezy a úpravou plicních funkcí během několika měsíců), a má se uvažovat 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 (aminotransferázy) se doporučuje, 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 má být proto snížena nebo léčba má být přerušena, jestliže dojde k vzestupu aminotransferáz převyšujícímu 3x normální hodnoty.

Klinické a biologické příznaky chronického jaterního onemocnění způsobené perorálním podáváním amiodaronu mohou být minimální (hepatomegalie, vzestup aminotransferáz až 5x nad normální rozsah hodnot) a reverzibilní po ukončení terapie, nicméně 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, nicméně 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.

Závažné bulózní reakce

Léčba amiodaronem má být okamžitě přerušena, pokud jsou přítomny život ohrožující nebo fatální kožní reakce: Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) nebo toxická epidermální nekrolýza (např. progredující kožní vyrážka často s puchýři nebo slizničními lézemi).

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 hypokalemii.

Zvláštní opatření

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 aminotransferáz a EKG.

Jelikož amiodaron může vyvolat hypotyreózu nebo hypertyreózu, zvláště u pacientů s onemocněním štítné žlázy v osobní anamnéze, se také doporučuje klinické a laboratorní (usTSH) vyšetření před podáním amiodaronu. Monitorace má být prováděna během léčby a po několik měsíců po jejím přerušení. Hladina sérového usTSH má být měřena, pokud je podezření na tyreoidální dysfunkci.

Zvláště při chronickém podávání antiarytmik byly hlášeny případy zvýšení komorového defibrilačního a/nebo stimulačního prahu kardiostimulátoru nebo implantovatelného kardioverteru-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) 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 eutyreoidních pacientů.

V takovýchto případech není důvod k přerušení terapie amiodaronem.

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. Eutyreoidní 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.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost amiodaronu u pediatrických pacientů nebyla stanovena. Podávání pediatrickým pacientům se proto nedoporučuje.

Anestezie (viz bod 4.5 a 4.8)

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

Pomocná látka se známým účinkem

Tento přípravek obsahuje monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, vrozeným deficitem laktázy nebo malabsorbci glukosy a galaktosy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Farmakodynamické interakce

Léčiva, která vyvolávají torsade de pointes nebo prodlužují QT interval

- *Léčiva vyvolávající torsade de pointes*
 - **Kombinace amiodaronu s léčivy, které mohou vyvolat torsade de pointes, jsou kontraindikovány (viz bod 4.3).**
 - Antiarytmika třídy Ia, bepridil, sotalol.
 - Další léčiva bez antiarytmického účinku: např. vinkamin, některá neuroleptika, cisaprid, erythromycin intravenózně, pentamidin parenterálně, kvůli zvýšenému riziku potenciálně letální komorové tachykardie typu torsade de pointes.
- *Léčiva 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 torsade de pointes (viz bod 4.4) a pacient musí být stále monitorován ohledně prodloužení QT intervalu.
 - Pacienti léčení amiodaronem nemají užívat fluorochinolony.

Léčiva, která snižují srdeční frekvenci nebo způsobují poruchu automacie nebo vedení

- **Kombinace s těmito léčivy není doporučena.**
 - Beta-blokátory a blokátory kalciového kanálu snižující tepovou frekvenci (verapamil, diltiazem) - může dojít k poruchám automacie (vážná bradykardie) nebo vedení.

Léčiva, která mohou způsobit hypokalemii

- **Kombinace s těmito léčivy není doporučena.**
 - Stimulující laxativa, která mohou způsobit hypokalemii a tedy riziko torsade de pointes. Ostatní laxativa používat lze.
- **Jen s velkou opatrností lze amiodaron kombinovat s následujícími léčivy:**
 - Diuretika způsobující hypokalemii, samotná i v kombinaci
 - Systémové kortikoidy (gluko-, mineralo-), tetrakosaktid
 - Amfotericin B podávaný intravenózně.
- Pro prevenci hypokalemie (a k úpravě hypokalemie) je nezbytné monitorovat QT interval. V případě vzniku komorové tachykardie typu torsade de pointes nesmějí být podána antiarytmika (má být zahájena komorová stimulace; může být intravenózně podán hořčík).

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, někdy fatální respirační komplikace (akutní syndrom respirační tísně dospělých), které 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 glykoprotein-P 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 (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 (synergické působení). Kromě toho je možný vzestup plazmatické hladiny digoxinu (vzhledem k poklesu jeho clearance). Je třeba monitorovat EKG, plazmatickou hladinu digoxinu a pacienti mají 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 upravení dávky dle informace o léčivém přípravku obsahujícím dabigatran.

- **Substráty CYP2C9**

Amiodaron zvyšuje inhibicí CYP2C9 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 během léčby amiodaronem i 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. Je tedy zapotřebí stanovovat plazmatické hladiny fenytoinu.

- **Substráty CYP2D6**

- **Flekainid**

Amiodaron zvyšuje plazmatickou koncentraci flekainidu inhibicí cytochromu CYP2D6, dávka flekainidu má být proto snížena o 50 % a u pacientů se mají pečlivě sledovat nežádoucí účinky. Doporučuje se také monitorování plazmatických hladin flekainidu.

- **Substráty CYP3A4**

Společné podávání těchto léčiv s amiodaronem, inhibitorem CYP3A4, 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 CYP 3A4, jako jsou simvastatin, atorvastatin a lovastatin, se zvyšuje riziko svalové toxicity (např. rhabdomyolýzy). Pokud je podáván amiodaron, doporučuje se používat statiny nemetabolizované CYP 3A4.

Jiná léčiva metabolizovaná CYP 3A4: 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 se 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 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 je amiodaron v těhotenství kontraindikován, vyjma případů, kdy benefit převáží nad rizikem. V těchto zvláštních případech je třeba velmi pečlivě zvážit potenciální přínos terapie.

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

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 seříděny podle orgánových systémů a zařazeny do seznamu dle frekvence výskytu dle následujících konvencí: 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).

Poruchy krve a lymfatického systému

- Velmi vzácné: hemolytická anémie, aplastická anémie, trombocytopenie.
- Není známo: neutropenie, agranulocytóza.

Srdeční poruchy

- Časté: bradykardie, převážně středně závažná a závisající 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).

Poranění, otravy a procedurální komplikace

- Není známo: Primární dysfunkce štěpu po transplantaci srdce (viz bod 4.4)

Endokrinní poruchy (viz bod 4.4)

- Časté: hypotyreoidismus, hypertyreoidismus, někdy fatální.
- Velmi vzácné: Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH).

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).

Gastrointestinální poruchy

- Velmi časté: benigní gastrointestinální poruchy (nauzea, zvracení, nechutenství) obvykle se objevují při nasycovacích dávkách a ustupující s poklesem dávky.
- Časté: zácpa.
- Méně časté: sucho v ústech.
- Není známo: pankreatitida (akutní).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

- Není známo: granulom včetně granulomu kostní dřevě.

Poruchy jater a žlučových cest (viz bod 4.4)

- Velmi časté: izolovaný vzestup sérových aminotransferáz, který je obvykle středně závažný (1,5x až 3x nad normální rozsah hodnot), objevující se v začátku léčby. Návrat k normě nastává po snížení dávky nebo dokonce spontánně.
- Časté: akutní onemocnění jater s vysokými aminotransferázami a/nebo žloutenkou, včetně jaterního selhání, které někdy bývá fatální.
- Velmi vzácné: chronické onemocnění jater (pseudoalkoholová hepatitida, cirhóza), někdy fatální.

Poruchy imunitního systému

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

Vyšetření

- Velmi vzácné: vzestup kreatininu v krvi.

Poruchy metabolismu a výživy

- Není známo: snížená chuť k jídlu.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

- Není známo: lupus-like syndrom.

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).
- Velmi vzácné: cerebelární ataxie, benigní intrakraniální hypertenze (pseudotumor cerebri), bolest hlavy.
- Není známo: parkinsonismus, parosmie.

Psychiatrické poruchy

- Časté: snížené libido
- Není známo: delirium (včetně zmatenosti), halucinace.

Poruchy reprodukčního systému a choroby prsů

- Velmi vzácné: epididymitis, impotence.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

- Časté: plicní toxicita (alveolární/intersticiální pneumonitida nebo fibróza, pleuritida, bronchiolitis obliterans s organizujícím zánětem plic/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.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

- Velmi časté: fotosenzitivita (viz bod 4.4).
- Časté: ekzém, břídlíkové šedivé nebo modravé 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: dermatitida, kopřivka, závažné kožní reakce jako toxická epidermální nekrolýza (TEN), Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), bulózní dermatitida, léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

Cévní poruchy

- Velmi vzácné: vaskulitida.

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, srdeční blokády, komorové tachykardie, torsade de pointes, oběhového selhání a poškození jater.

Léčba má být symptomatická. 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 akčního potenciálu, které vede k poklesu proudu draslíku do buňky. Toto prodloužení není ovlivněno srdeční frekvencí.
- Snížení sinusové automacie 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.

Pediatrická populace

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 perorální dávky:

- Úvodní dávka: 10 až 20 mg/kg/den po dobu 7–10 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

Amiodaron má vysokou afinitu ke tkáním, ale prostupuje do nich jen pomalu.

Biologická dostupnost po perorálním podání individuálně kolísá mezi 30 a 80 % (průměr 50 %). Po jednorázovém podání dosáhne amiodaron maximálních plazmatických koncentrací po 3 až 7 hodinách. Terapeutické účinky se obvykle dostaví po 1 týdnu, v závislosti na výši úvodní dávky.

Amiodaron má dlouhý poločas, individuálně velmi variabilní (20–100 dní). Během prvních dnů léčby se látka kumuluje téměř ve všech tkáních, zvláště v tukové tkáni. Vylučování je zahájeno za několik dní a ustálené koncentrace v plazmě se dosáhne za 1 i více měsíců, v závislosti na individuálních vlastnostech organismu.

Vzhledem k uvedeným vlastnostem přípravku se úvodní vyšší dávky používají k dosažení rychlé saturace tkání, která je nutná k dosažení terapeutického účinku.

Jód je z molekuly amiodaronu částečně uvolňován a lze jej nalézt v moči - jodurie. Takto se vylučuje asi 6 mg za 24 hodin při denní dávce 200 mg amiodaronu. Zbývá část molekuly spolu s většinou jódu se po průchodu játry vylučuje stolicí.

Míra vylučování ledvinami je zanedbatelná, což dovoluje podávání obvyklých dávek i u pacientů s renálním selháním.

Po přerušení léčby pokračuje vylučování látky ještě několik měsíců; je tedy třeba počítat s tím, že reziduální účinky přetrvávají ještě 10 až 30 dní po vysazení.

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

Amiodaron je metabolizován hlavně prostřednictvím CYP3A4 a také CYP2C8.

Amiodaron a jeho metabolit desetylamiodaron potenciálně vykazují in vitro schopnost inhibovat CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 a CYP2C8.

Amiodaron a desetylamiodaron mají rovněž potenciál inhibovat přenašeče jako gp-P a přenašeč organických kationů (OCT) [jedna studie ukázala zvýšení koncentrace kreatininu (OCT2 substrát) o 1,1 %]. *In vivo* data popisují interakce amiodaronu s CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 a gp-P substráty.

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 pokles fertility a vliv na vývoj potomstva, ale žádné teratogenní účinky. Amiodaron přechází do mateřského mléka.

Ve studiích mutagenity nevykazoval amiodaron 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 malý.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy, kukuřičný škrob, povidon K 90, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesiumstearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr PVC/Al, krabička.

Krabička se 2 nebo 4 PVC/Al blistry po 15 tabletách.

Velikost balení: 30 nebo 60 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Upozornění:

Text na blistru je v rumunštině.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**Držitel rozhodnutí o registraci**

Sanofi Romania SRL

Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9

Sector 2, Bukurešť, Rumunsko

Souběžný dovozce

ViaPharma s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

13/135/82-C/PI/011/21

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 9. 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 4. 2022