

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Amiokordin 200 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 200 mg amiodarónium-chloridu, čo zodpovedá 189,3 mg amiodarónu.

Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy.

Jedna tableta obsahuje 88,4 mg laktózy vo forme monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Okrúhle bikonvexné tablety bielej až slabo krémovej farby s deliacou ryhou na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia recidív:

- život ohrozujúcej ventrikulárnej tachykardie alebo ventrikulárnej fibrilácie – liečba sa musí začať v nemocnici za monitorovania.
- symptomatickej ventrikulárnej tachykardie.
- supraventrikulárnej tachykardie u pacientov s ochorením srdca a u pacientov vyžadujúcich liečbu supraventrikulárnej tachykardie v prípade kontraindikácie alebo rezistencie na iné antiarytmiká.
- poruchy rytmu spojené s WPW syndrómom (Wolffov-Parkinsonov-Whiteov syndróm).

Liečba supraventrikulárnej tachykardie:

- Spomalenie alebo zmiernenie atriálnej fibrilácie alebo fluttera.
- Amiodarón sa zvlášť odporúča u pacientov s ischemickou chorobou srdca a/alebo dysfunkciou ľavej komory.
- Amiodarón je indikovaný na prevenciu celkovej mortality vrátane náhlej kardiálnej smrti u vysokorizikových pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca ischemického alebo neischemického pôvodu. Vysoké riziko je definované prítomnosťou klinických príznakov zjavného zlyhávania srdca alebo hodnotou ejekčnej frakcie ľavej komory menšou ako 40 % s prítomnosťou ventrikulárnej arytmie alebo bez nej.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dospelí

Začiatková dávka:

Zvyčajná nasycovacia dávka sa pohybuje v rozsahu od 600 mg do 1 000 mg denne. Začiatková liečba zvyčajne trvá 8 až 10 dní.

Udržiavacia dávka:

Má sa použiť najnižšia účinná dávka podľa individuálnej odpovede. Zvyčajne sa táto dávka pohybuje v rozmedzí 100 mg až 400 mg denne.

Vzhľadom na to, že amiodarón má veľmi dlhý biologický polčas, liečba je tiež možná podaním dvojitej dennej dávky každý druhý deň (200 mg tableta sa môže užívať každý druhý deň, ak je predpísaná denná dávka 100 mg) alebo podaním terapeutickej dávky 5 dní v týždni (liečba s víkendovou pauzou).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť amiodarónu u detí nebola stanovená.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 5.1 a 5.2.

Spôsob podávania

Tablety sa majú prehltnúť a zapíť tekutinou. Môžu sa užiť s jedlom alebo po jedle, ako jedna denná dávka alebo rozdelené na dve alebo tri dávky. Liek sa má užívať pravidelne v rovnaký čas dňa. Ak pacient dávku vynechá, musí ju užiť čo najskôr. Ale ak sa blíži čas nasledujúcej dávky, užije iba nasledujúcu dávku. Dávky sa nikdy nemajú zdvojnásobiť.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1 alebo na jód (jedna 200 mg tableta obsahuje približne 75 mg jódu),
- sínusová bradykardia a sinoatriálna blokáda,
- syndróm chorého sínusu (ak pacient nemá zavedený kardiostimulátor),
- závažné poruchy atrioventrikulárneho vedenia vzruchu, ak pacient nemá zavedený kardiostimulátor,
- súbežná liečba liekmi, ktoré môžu indukovať arytmiu typu „torsade de pointes“ (pozri časť 4.5),
- dysfunkcia štítnej žľazy,
- gravidita (okrem výnimočných prípadov, kedy očakávaný úžitok presiahne možné riziko) (pozri časť 4.6),
- dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Poruchy funkcie srdca (pozri časť 4.8)

Farmakologický účinok amiodarónu môže spôsobiť EKG zmeny: predĺženie QT intervalu (následkom predĺženia repolarizácie) s možným rozvojom U vlń. Tieto zmeny nie sú prejavom kardiotoxicity.

Opatrnosť je potrebná pri liečbe starších pacientov, pretože sa môže vyskytnúť bradykardia.

Ak sa objaví sinoatriálny blok, AV blok 2. alebo 3. stupňa alebo bifascikulárna blokáda, liečba sa musí prerušiť.

Boli zaznamenané prípady vzniku nových arytmií alebo zhoršenia liečených arytmií, v niektorých prípadoch s fatálnym koncom. Je dôležité, i keď ťažké, rozlíšiť nedostatočnú účinnosť amiodarónu od účinku vyvolávajúceho arytmie, a či tento účinok súvisí so zhoršením stavu srdca. Proarytmické účinky amiodarónu sú v porovnaní s inými antiarytmikami hlásené zriedkavejšie a vo všeobecnosti sa vyskytujú v súvislosti s faktormi predlžujúcimi QT ako sú liekové interakcie a/alebo poruchy elektrolytov (pozri časti 4.5 a 4.8). Napriek tomu, že amiodarón predlžuje QT interval, preukazuje nízku torsadogenickú aktivitu.

Poruchy funkcie pľúc (pozri časť 4.8)

Nástup dyspnoe alebo neproduktívneho kašľa môže byť prejavom pulmonálnej toxicity amiodarónu, ako je napríklad intersticiálna pneumonitída. U pacientov so silnou dýchavicou, bez ohľadu na to, či sa zhorší

aj celkový zdravotný stav (únava, úbytok hmotnosti, teplota), sa má urobiť RTG vyšetrenie pľúc. Pri vzniku intersticiálnej pneumonitídy (ktorá je v prípade včasného vysadenia amiodarónu vo všeobecnosti reverzibilná – klinické príznaky vymiznú zvyčajne v priebehu 3 – 4 týždňov, RTG nález a výsledky funkčného vyšetrenia pľúc sa upravujú pomalšie – v priebehu niekoľkých mesiacov), sa musí liečba amiodarónom prehodnotiť a má sa zvažovať podávanie kortikosteroidov. Zvyčajne v období krátko po chirurgickom výkone boli veľmi zriedkavo pozorované vážne respiračné komplikácie (syndróm respiračnej tiesne u dospelých), v niektorých prípadoch fatálne; tieto stavy môžu byť dôsledkom interakcií s vysokými koncentráciami kyslíka (pozri časť 4.5 a 4.8).

Hypertyreóza (pozri časti 4.4 a 4.8)

Hypertyreóza sa môže vyskytnúť počas liečby amiodarónom alebo aj niekoľko mesiacov po jej ukončení. Lekári majú varovať klinické príznaky, väčšinou mierne, ako sú úbytok hmotnosti, vznik arytmie, angína pectoris a kongestívne zlyhávanie srdca. Diagnóza sa potvrdí zreteľným poklesom ultrasenzitívneho TSH (usTSH v sére). V tomto prípade sa musí liečba amiodarónom ukončiť. Zdravotný stav sa zvyčajne upraví v priebehu niekoľkých mesiacov po ukončení liečby; úprave klinického obrazu predchádza normalizácia výsledkov funkčného stavu štítnej žľazy. Závažné stavy, niekedy fatálne, si vyžadujú okamžité začatie liečby. Liečba sa má prispôbiť individuálnemu stavu pacienta: antityreoidálne lieky (nemusia byť vždy účinné), kortikosteroidy, betablokátory.

Poruchy funkcie pečene (pozri časť 4.8)

Len čo sa začne liečba amiodarónom a pravidelne počas liečby amiodarónom sa odporúča dôkladné vykonávanie funkčných testov pečene (aminotransferázy). Po perorálnom a intravenóznom (i.v.) podaní amiodarónu sa počas prvých 24 hodín môžu vyskytnúť akútne poruchy pečene (vrátane ťažkej hepatocelulárnej insuficiencie alebo akútne zlyhanie funkcie pečene niekedy s fatálnym koncom) a chronické poruchy funkcie pečene. Ak hladina aminotransferáz presiahne trojnásobok normálnych hodnôt, má sa dávka amiodarónu znížiť, alebo sa má prerušiť podávanie lieku.

Klinické a laboratórne príznaky chronickej poruchy funkcie pečene môžu byť pri perorálnom podávaní amiodarónu minimálne (zväčšenie pečene, päťnásobok normálnych hladín aminotransferáz) a sú reverzibilné po prerušení liečby, avšak boli hlásené aj prípady s fatálnym koncom.

Neuromuskulárne poruchy (pozri časť 4.8)

Podávanie amiodarónu môže vyvolať periférnu senzomotorickú neuropatiu a/alebo myopatiu.

Po vysadení amiodarónu sa stav zvyčajne v priebehu niekoľkých mesiacov upraví, ale v niektorých prípadoch nemusí dôjsť k úplnej úprave.

Poruchy oka (pozri časť 4.8)

V prípade nejasného alebo zhoršeného videnia sa musí okamžite urobiť kompletné oftalmologické vyšetrenie, vrátane vyšetrenia očného pozadia oftalmoskopom. Prítomnosť očnej neuropatie a/alebo zápalu očného nervu si vyžaduje ukončenie liečby amiodarónom, z dôvodu potenciálnej progresie slepoty.

Závažná bradykardia a srdcová blokáda (pozri časť 4.5)

Pri použití amiodarónu v kombinácii s liečbou obsahujúcou sofosbuvir (samostatne alebo v kombinácii s inými antivirotikami ako napr. daklatasvir, simeprevir alebo ledipasvir), boli pozorované prípady závažnej potenciálne život ohrozujúcej bradykardie a srdcová blokáda.

Bradykardia sa vo všeobecnosti vyskytovala v priebehu niekoľkých hodín až dní po podaní, pri nedávnych prípadoch bola bradykardia najčastejšie pozorovaná do 2 týždňov od začatia liečby HCV.

Amiodarón u pacientov so súbežnou liečbou zahŕňajúcou sofosbuvir možno použiť iba v prípadoch, ak nie je tolerovaná liečba inými antiarytmikami, alebo ak je takáto liečba kontraindikovaná.

Ak je súbežné používanie amiodarónu so sofosbuvikom považované za nevyhnutné, odporúča sa pacientov hospitalizovať za účelom dôkladného monitorovania činnosti srdca počas prvých 48 hodín od začatia súbežnej liečby so sofosbuvikom, po ktorom sa má následne denne ambulantne alebo svojpomocne monitorovať srdcový tep najmenej počas prvých 2 týždňov liečby.

Vzhľadom na dlhý eliminačný polčas amiodarónu sa má vyššie spomínané monitorovanie srdca vykonávať aj u pacientov, ktorí v uplynulých mesiacoch prerušili liečbu amiodarónom a majú začať liečbu zahŕňajúcu sofosbuvir.

Všetci pacienti užívajúci amiodarón v kombinácii s liečbou obsahujúcou sofosbuvir majú byť upozornení na príznaky bradykardie a srdcovej blokády a majú byť poučení, aby okamžite vyhľadali rýchlu lekársku pomoc, ak sa u nich takého príznaky objavia.

Primárna dysfunkcia darcovského orgánu (primary graft dysfunction, PGD) po transplantácii srdca

V retrospektívnych štúdiách bolo užívanie amiodarónu u príjemcov transplantátu pred transplantáciou srdca spojené so zvýšeným rizikom primárnej dysfunkcie darcovského orgánu (PGD).

PGD je život ohrozujúca komplikácia po transplantácii srdca, ktorá sa prejavuje ako ľavá, pravá alebo biventrikulárna dysfunkcia, vyskytujúca sa v priebehu prvých 24 hodín od transplantácie, ktorá nie je spôsobená identifikovateľnou sekundárnou príčinou (pozri časť 4.8). Ťažká PGD môže byť ireverzibilná. U pacientov zapísaných na čakacej listine na transplantáciu srdca sa má zvážiť užívanie alternatívneho antiarytmika čo najskôr pred transplantáciou.

Ťažké bulózne reakcie

Život ohrozujúce, dokonca fatálne, kožné reakcie Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) (pozri časť 4.8). Ak sa vyskytnú prejavy alebo príznaky SJS, TEN (napr. progredujúca kožná vyrážka, často spojená s pľuzgiermi alebo léziami na slizniciach), liečba amiodarónom sa musí okamžite ukončiť.

Liekové interakcie (pozri časť 4.5)

Súbežné podávanie amiodarónu a nasledujúcich liekov sa neodporúča: betablokátory, blokátory kalciových kanálov, ktoré znižujú srdcovú frekvenciu (verapamil, diltiazem), stimulujúce laxatíva, ktoré môžu viesť k hypokaliémii.

Opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky (pozri časť 4.8) zvyčajne závisia od dávky lieku; preto je potrebné venovať veľkú pozornosť stanoveniu minimálnej účinnej udržiavacej dávky.

Je potrebné upozorniť pacientov, aby sa počas liečby vyhýbali slnečnému žiareniu a aby používali príslušné ochranné prostriedky (pozri časť 4.8).

Kontrolné vyšetrenia (pozri časti 4.4 a 4.8)

Pred začatím liečby sa odporúča uskutočniť tieto vyšetrenia: EKG a stanovenie hladiny draslíka v sére. Počas liečby sa odporúča pravidelné sledovanie hladín aminotransferáz (pozri časť 4.4) a EKG.

Amiodarón môže spôsobiť poruchu štítnej žľazy (hypertyreózu alebo hypotyreózu), najmä u pacientov s osobnou anamnézou porúch štítnej žľazy. Preto sa odporúča klinické a laboratórne monitorovanie (usTSH) pred začiatkom liečby, počas nej a počas niekoľkých mesiacov po jej ukončení.

Pri podozrení na tyreoidálnu dysfunkciu je potrebné vyšetriť hladinu usTSH v sére.

Najmä v súvislosti s dlhodobým podávaním antiarytmik boli hlásené prípady vzostupu defibrilačného a/alebo stimulačného prahu komôr kardiostimulátorov alebo implantovateľných defibrilátorov, čo môže potenciálne ovplyvniť ich účinnosť. Z tohto dôvodu sa pred liečbou a počas liečby amiodarónom odporúča opakované preverenie funkcie prístroja.

Poruchy štítnej žľazy (pozri časť 4.8)

Amiodarón obsahuje jódu a môže tak ovplyvniť vychytávanie rádioaktívneho jódu pri funkčných vyšetreniach štítnej žľazy. Tieto testy (voľná frakcia – T3, voľná frakcia – T4, ultrasenzitívny TSH – /usTSH/) zostávajú napriek tomu interpretovateľné. Amiodarón inhibuje periférnu premenu tyroxínu (T4) na trijódtyronín (T3) a môže tak u klinicky eutyreoidných pacientov viesť k izolovaným prípadom biochemických zmien (zvýšené hodnoty voľného T4 v sére, mierne znížené alebo dokonca normálne hodnoty voľného T3).

V týchto prípadoch nie je dôvod na prerušenie podávania amiodarónu.

Pri výskyte nasledujúcich klinických príznakov, zvyčajne miernych, sa má zvážiť podozrenie na hypotyreózu: zvýšenie hmotnosti, neznášanlivosť chladu, pokles aktivity, závažná bradykardia.

Diagnóza sa potvrdí jednoznačným zvýšením usTSH v sére. Eutyreóza sa zvyčajne dosiahne v priebehu

1 až 3 mesiacov po prerušení liečby. V prípade život ohrozujúceho stavu sa v liečbe amiodarónom môže pokračovať za súbežného podávania L-tyroxínu. Dávka L-tyroxínu sa upraví podľa hladín TSH.

Anestézia (pozri časti 4.5 a 4.8)

Anesteziológ má byť pred chirurgickým výkonom informovaný, že pacient užíva amiodarón.

Pediatrická populácia

Účinnosť a bezpečnosť amiodarónu u detí a dospievajúcich nebola stanovená.

Laktóza

Liek obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Farmakodynamické interakcie

- **Lieky indukujúce *torsade de pointes* alebo predlžujúce QT**

Lieky indukujúce *torsade de pointes*

Súbežné podávanie amiodarónu a liekov, ktoré môžu vyvolať *torsade de pointes* je kontraindikované (pozri časť 4.3). Sú to tieto lieky:

- antiarytmiká triedy Ia (chinidín), III (sotalol), bepridil,
- ďalšie liečivá bez antiarytmického účinku, napr. vinkamín, niektoré neuroleptiká, cisaprid, erytromycín intravenózne, pentamidín (parenterálne podanie) pre zvýšené riziko potenciálne letálnej ventrikulárnej tachykardie typu *torsade de pointes*.

Lieky predlžujúce QT

Súbežné podávanie amiodarónu s liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval, musí byť podložené dôkladným vyhodnotením pomeru potenciálneho rizika a prínosu individuálne u každého pacienta z dôvodu vyššieho rizika *torsade de pointes* (pozri časť 4.4) a pacientov je nutné monitorovať kvôli predĺženiu QT.

U pacientov užívajúcich amiodarón sa musí vylúčiť podávanie fluórchinolónov.

- **Lieky znižujúce srdcovú frekvenciu alebo spôsobujúce poruchy automaticity alebo vedenia**

Neodporúča sa súbežné podávanie amiodarónu s týmito liekmi:

- blokátory kalciových kanálov (diltiazem a verapamil) alebo betablokátory: môže dôjsť k poruchám automaticity (závažnej bradykardii) a vedenia vzruchov.

- **Lieky, ktoré môžu indukovať hypokaliémiu**

Neodporúča sa súbežné podávanie amiodarónu a stimulujúcich laxatív, ktoré môžu spôsobiť hypokaliémiu, a tým zvýšiť riziko ventrikulárnych arytmií, vrátane *torsade de pointes*; ostatné laxatíva je možné použiť.

Zvýšenú opatrnosť treba venovať pri užívaní nasledujúcich liekov v kombinácii s Amiokordinom:

- diuretiká spôsobujúce hypokaliémiu, samostatne alebo v kombinácii.
- systémové kortikosteroidy (glukokortikoidy, mineralokortikoidy), tetrakozaktid,
- amfotericín B (i.v.).

Hypokaliémia vedie k dodatočnému predĺženiu QT intervalu a zvyšuje riziko ventrikulárnej arytmie, vrátane *torsade de pointes*. Ak sa nedá vyhnúť súbežnej liečbe vyššie uvedenými liekmi, je potrebné sledovanie QT intervalu a korigovanie hypokaliémie. Ak sa objaví ventrikulárna tachykardia typu *torsade de pointes*, nesmú sa podávať antiarytmiká. Je potrebné zaviesť kardiostimulátor, ďalej je možné intravenózne podanie magnézia.

- **Celková anestézia (pozri časti 4.4 a 4.8)**

Opatrnosť je potrebná, ak sa amiodarón používa počas celkovej anestézie z dôvodu riziku bradykardie nereagujúcej na atropín, hypotenzie, porúch vedenia vzruchov a zníženia srdcového výdaja.

Ďalej bolo pozorovaných niekoľko veľmi zriedkavých prípadov závažných respiračných komplikácií, niekedy končiacich fatálne v období krátko po chirurgickom zákroku (syndróm akútnej respiračnej tiesne u dospelých). Dáva sa to do súvislosti s podávaním vysokých koncentrácií kyslíka, preto je potrebná opatrnosť v kyslíkovej liečbe v pooperačnom období. Pred plánovanou operáciou je potrebné informovať anestéziológa o užívaní amiodarónu pacientom.

Účinky Amiokordinu na iné lieky

Amiodarón a jeho metabolit desetylamiodarón inhibuje CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 a P-glykoproteín a môže zvýšiť expozíciu ich substrátom. Pre dlhý polčas amiodarónu je možné, že sa interakcie pozorujú až niekoľko mesiacov po ukončení liečby amiodarónom.

- **Substráty P-glykoproteínu**

Amiodarón je inhibítor P-glykoproteínu. Očakáva sa, že súbežné podávanie so substrátmi P-glykoproteínu bude mať za následok zvýšenie ich expozície.

Náprstníkové glykozidy

Poruchy átrioventrikulárneho vedenia (synergické pôsobenie) a poruchy automaticity (závažná bradykardia) sa môžu vyskytnúť počas súbežnej liečby. Navyše sa môže vyskytnúť zvýšenie koncentrácie sérového digoxínu (v dôsledku zníženia vylučovania digoxínu).

Preto sú nutné klinické monitorovanie (príznakov toxicity), laboratórne sledovanie (sérovej hladiny digoxínu) a kontroly EKG, prípadne úprava dávkovania náprstníkových glykozidov (dávku digoxínu redukovať (na polovicu) alebo liek vysadiť).

Dabigatran

Pri súbežnom podávaní amiodarónu s dabigatranom je nutná zvýšená opatrnosť kvôli riziku krvácania. Možno bude potrebné upraviť dávku dabigatranu v súlade s údajmi schválenými pre toto liečivo.

- **CYP2C9 substráty**

Amiodarón inhibuje cytochróm P450 CYP2C9, a tým zvyšuje koncentráciu substrátov CYP2C9 ako je warfarín alebo fenytoín.

Warfarín

Podávanie warfarínu s amiodarónom môže potencovať účinok perorálnych antikoagulancií a zvýšiť tak riziko krvácania. Odporúča sa teda častejšie sledovanie protrombínového času a úprava dávkovania warfarínu (redukcia na tretinu až polovicu) počas liečby aj po prerušení liečby amiodarónom.

Fenytoín

Počas súbežnej liečby sa môžu objaviť neurologické príznaky predávkovania fenytoínom ako následok vzostupu jeho sérových hladín. Je potrebné monitorovanie plazmatickej hladiny fenytoínu a ihneď ako sa objavia príznaky predávkovania, redukovať dávky fenytoínu (na tretinu až polovicu).

- **CYP2D6 substráty**

Flekainid

Amiodarón inhibuje cytochróm CYP2D6, a tým zvyšuje koncentráciu flekainidu v plazme (pozri časť 4.8). Preto sa má dávka flekainidu upraviť.

• CYP3A4 substráty

Súbežné podávanie amiodarónu, inhibítora CYP3A4, s nasledujúcimi liekmi môže zvýšiť ich plazmatické koncentrácie a to môže viesť k zvýšeniu ich toxicity.

Cyklosporín

Možný vzostup hladiny cyklosporínu v sére, dávky cyklosporínu sa musia upraviť.

Fentanyl

Kombinácia s amiodarónom môže zvýšiť farmakologický účinok fentanylu a zvýšiť riziko jeho toxicity.

Statíny

Súbežným podávaním amiodarónu so statínmi metabolizovanými CYP3A4, ako napr. simvastatín, atorvastatín a lovastatín, sa zvyšuje riziko muskulárnej toxicity (napr. rabdomyolýza). Keď sa statíny podávajú spolu s amiodarónom, odporúča sa používať tie statíny, ktoré sa nemetabolizujú CYP3A4.

Ostatné lieky metabolizované CYP3A4: lidokain, sirolimus, takrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamín, ergotamín, kolchicín.

Účinky iných liekov na Amiokordin

Inhibítory CYP3A4 a CYP2C8 môžu mať potenciál inhibovať metabolizmus amiodarónu a zvýšiť jeho expozíciu.

Odporúča sa vyhnúť užívaniu inhibítorov CYP3A4 (napr. grapefruitová šťava a určité lieky) počas liečby amiodarónom.

Interakcie iných liekov s Amiokordinom (pozri časť 4.4)

Súbežné podávanie amiodarónu s liečbou obsahujúcou sofosbuvir môže viesť k závažnej symptomatickej bradykardii. Ak nemožno zabrániť súbežnému podávaniu, odporúča sa monitorovanie činnosti srdca (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Vzhľadom na účinky lieku na štítnu žľazu plodu je amiodarón počas gravidity kontraindikovaný, až na výnimočné prípady, keď prínos podania preváži nad možným rizikom. V týchto špeciálnych prípadoch treba starostlivo zvážiť potenciálny prínos liečby.

Dojčenie

Amiodarón sa vylučuje do materského mlieka vo významných množstvách, preto je počas dojčenia kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe údajov o bezpečnosti amiodarónu neexistujú hlásenia, že by amiodarón zhoršoval schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky, ktoré sa môžu vyskytnúť počas liečby amiodarónom, sú rozdelené podľa orgánových tried a na základe frekvencie výskytu do nasledujúcich skupín:

- veľmi časté ($\geq 1/10$),
- časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$),
- menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$),
- zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$),

- veľmi zriedkavé (< 1/10 000),
- neznáme (nie je možné odhadnúť z dostupných údajov).

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov.

	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Veľmi zriedkavé	Neznáme
<i>Poruchy krvi a lymfatického systému</i>				hemolytická anémia, aplastická anémia, trombocytopenia	neutropénia agranulocytóza
<i>Poruchy imunitného systému</i>					angioedém, anafylaktická reakcia, anafylaktický šok
<i>Poruchy endokrinného systému</i>		hypotyreóza, hypertyreóza, niekedy s fatálnym koncom		syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH)	
<i>Poruchy metabolizmu a výživy</i>					znížená chuť do jedla
<i>Psychické poruchy</i>		pokles libida			delírium (vrátane zmätenosti), halucinácie
<i>Poruchy nervového systému</i>		extrapyramídový tremor, nočné mory, poruchy spánku	senzomotorická periférna neuropatia a/alebo myopatia, zvyčajne reverzibilná po prerušení liečby (pozri časť 4.4)	cerebelárna ataxia, benígna intrakraniálna hypertenzia (pseudotumor cerebri), bolesť hlavy	parkinsonizmus, parosmia
<i>Poruchy oka</i>	korneálne mikrodepozity, ktorých výskyt sa obvyčajne obmedzuje na oblasť pod zrenicou, a nevyžadujú si prerušenie liečby; môžu byť sprevádzané vnímaním farebných kruhov v oslnivom svetle alebo nejasným videním; Korneálne mikrodepozity sú tvorené depozitmi lipidových komplexov a sú reverzibilné po prerušení liečby.			očná neuropatia/ zápal zrkového nervu, čo môže viesť k slepote (pozri časť 4.4)	

<i>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</i>		bradykardia, ktorá je obvykle stredne ťažká a závisí od veľkosti dávky	vznik alebo zhoršenie už existujúcej arytmie, niekedy nasledované zastavením srdca (pozri časť 4.4 a 4.5), poruchy vedenia vzruchov (sinoatriálna blokáda, atrioventrikulárna blokáda rôzneho stupňa), (pozri časť 4.4)	výrazná bradykardia alebo sínusové zastavenie najmä u pacientov s poruchou funkcie sínusového uzla a/alebo u starších pacientov	<i>torsade de pointes</i> (pozri časti 4.4 a 4.5)
<i>Poruchy ciev</i>				vaskulitída	
<i>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</i>		pľúcna toxicita (hypersenzitívna pneumonitída, alveolárna/intersticiálna pneumonitída alebo fibróza, pleuritída, organizujúca sa pneumónia s obliterujúcou bronchiolitídou/BOOP), niekedy s fatálnym koncom (pozri časť 4.4)		bronchospazmus u pacientov s ťažkým respiračným zlyhaním a najmä u pacientov s astmou, syndróm akútnej respiračnej tiesne u dospelých (najčastejšie šlo o prípady následne po chirurgickom zákroku – možná interakcia s vysokou koncentráciou kyslíka), niekedy s fatálnym koncom (pozri časti 4.4 a 4.5)	pulmonálna hemorágia
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	benígne poruchy trávenia (nauzea, vracanie, nechutenstvo), ktoré sa obvyčajne objavujú na začiatku liečby a po znížení dávok vymiznú	obstipácia	sucho v ústach		pankreatitída (akútna)
<i>Poruchy pečene a žlčových ciest (pozri časť 4.4)</i>	zvyčajne stredne závažný izolovaný vzostup sérových aminotransferáz (1,5 až 3-násobok normálnej hodnoty) na začiatku liečby; vymizne so znížením dávky alebo dokonca spontánne	akútne poruchy pečene s vysokou hladinou aminotransferáz v sére a/alebo žltackou vrátane zlyhania pečene, niekedy s fatálnym koncom		chronické ochorenie pečene (pseudoalkoholická hepatitída, cirhóza), niekedy s fatálnym koncom	

<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	fotosenzitivita (pozri časť 4.4)	ekzém, mierne sivá až modrastá pigmentácia kože, v prípade dlhodobej terapie vysokými dennými dávkami, ktorá po skončení terapie pomaly ustúpi		erytém počas rádioterapie, kožné vyrážky zvyčajne nešpecifické, exfoliatívna dermatitída, alopecia	urtikária, závažné kožné reakcie ako toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), bulózna dermatitída a liekové reakcie s eozinofíliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms, DRESS)
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>					syndróm podobný lupusu
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>				epididymitída, impotencia	
<i>Celkové poruchy v mieste podania</i>					granulóm vrátane granulómu kostnej drene
<i>Labortórne a funkčné vyšetrenia</i>				zvýšená hladina kreatinínu v krvi	
<i>Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu</i>					primárna dysfunkcia darcovského orgánu po transplantácii srdca (pozri časť 4.4)

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

O akútnom predávkovaní amiodarónom je k dispozícii málo informácií. Bolo hlásených niekoľko prípadov sínusovej bradykardie, srdcová blokáda, komorová tachykardia, arytmie typu *torsade de pointes*, zlyhania cirkulácie a poruchy funkcie pečene.

Liečba má byť symptomatická. Amiodarón, ani jeho metabolity nie sú dialyzovateľné.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: kardiaká, antiarytmiká, skupina III, ATC kód: C01BD01

Mechanizmus účinku

Amiodarón blokuje draslíkové kanály, rýchle sodíkové kanály a vápnikové kanály a pôsobí ako nekompetitívny antagonist a alfa- a beta-adrenergických receptorov. Farmakologická aktivita vedie k antiarytmickým a antiischemickým účinkom.

Farmakodynamické účinky

Antiarytmické účinky

- Blokovaním toku draslíkových iónov predlžuje 3. fázu akčného potenciálu. Toto predĺženie akčného potenciálu nie je závislé od srdcovej frekvencie.
- Redukuje sínusovú automaticitu, čo vedie k bradykardii neodpovedajúcej na podanie atropínu.
- Nekompetitívna alfa- a beta-adrenergická inhibícia.
- Spomalenie sinoatriálneho, atriálneho a nodálneho vedenia.
- Predĺženie refraktérnej fázy a zníženie excitability myokardu na átriálnej, nodálnej a ventrikulárnej úrovni.
- Spomalenie vedenia a predĺženie refraktérnej fázy v prídavných átrioventrikulárnych dráhach.
- Bezo zmien v intraventrikulárnom vedení.

Antiischemické účinky

- Stredný pokles periférnej rezistencie a zníženie frekvencie srdca, čo vedie k redukcii spotreby kyslíka v srdcovom svale.
- Nekompetitívna alfa- a beta-adrenergická inhibícia.
- Zvýšenie koronárneho prietoku priamym účinkom na hladkú svalovinu koronárnych artérií myokardu.
- Udržiavanie srdcového výdaja znížením aortálneho tlaku a periférnej rezistencie.

Iné účinky

- Mierny negatívne inotropný účinok.

Pediatrická populácia

Nevykonal sa žiadne kontrolované štúdie v pediatrickej populácii.

V publikovaných štúdiách sa hodnotila bezpečnosť amiodarónu u 1 118 pediatrických pacientov s rôznymi arytmiami. V klinických štúdiách v pediatrickej populácii sa použilo nasledovné dávkovanie:

Perorálne podanie:

- Nasycovacia dávka: 10 až 20 mg/kg/deň počas 7 až 10 dní (alebo prepočítané na meter štvorcový 500 mg/m²/deň).
- Udržiavacia dávka: použiť sa má minimálna účinná dávka v závislosti od individuálnej odpovede, môže byť v rozmedzí 5 – 10 mg/kg/deň (alebo prepočítané na meter štvorcový 250 mg/m²/deň).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetické vlastnosti amiodarónu sú zaznamenané, aj keď nie sú všetky úplne preskúmané, obzvlášť pre veľké interindividuálne rozdiely v biologickej dostupnosti, plazmatických koncentráciách a terminálnom polčase eliminácie.

Absorpcia

Absorpcia amiodarónu po perorálnom podaní je pomalá a variabilná.

Distribúcia

Distribučný objem je veľký (viac ako 66 l/kg, t.j. viac ako 5 000 l). Väčšina amiodarónu sa distribuuje a akumuluje v tukovom tkanive a v dobre prekrvených orgánoch s veľkým množstvom tukového tkaniva, ako sú pľúca, lymfatické uzliny, srdce, pečeň, pankreas, obličky, svalové tkanivo a štítia žľaza. Priemerná biologická dostupnosť amiodarónu sa pohybuje medzi 30 – 80 % (priemer okolo 50 %). Maximálna plazmatická koncentrácia po jednorazovej dávke sa dosiahne v priebehu 3 až 7 hodín.

Terapeutický účinok sa zvyčajne dostaví po 1 týždni (počas niekoľkých dní až dvoch týždňov), v závislosti od výšky nasycovacej dávky.

Biotransformácia

Amiodarón má dlhý biologický polčas s veľkou individuálnou variabilitou (20 – 100 dní). V priebehu prvých dní liečby sa liečivo akumuluje takmer vo všetkých tkanivách organizmu, predovšetkým v tukovom tkanive.

Eliminácia

Amiodarón sa vylučuje žľou (v stolici) a obličkami. Po jeho takmer úplnej metabolizácii sa v stolici a moči nachádzajú len malé množstvá. Keďže vylučovanie močom je zanedbateľné, u pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. Polčas eliminácie po jednorazovej dávke amiodarónu je 3,2 až 20,7 hodín v priemere, klírens je 0,14 l/min (2,33 ml/s) až 0,69 l/min (11,5 ml/s). Pri dlhodobom podávaní je polčas vylučovania veľmi dlhý, t.j. 13 až 103 dní (53 ± 24 v priemere). Po prerušení liečby vylučovanie amiodarónu pokračuje niekoľko mesiacov. Počas prvých niekoľkých dní liečby sa liek akumuluje v tele. Jeho eliminácia sa začína až po niekoľkých dňoch.

Rovnovážna plazmatická koncentrácia sa dosiahne postupne po niekoľkých týždňoch až mesiacoch. Dávka 200 mg amiodarónu obsahuje 75 mg jódu, z ktorých sa odhadom uvoľní asi 6 mg voľného jódu. Vzhľadom na vyššie uvedené vlastnosti amiodarónu, má sa liečba začať vyššou (nasycovacou) začiatočnou dávkou, aby sa čo najrýchlejšie dosiahla začiatočná saturácia tkanív, ktorá je potrebná pre terapeutický účinok.

Klinický antiarytmický účinok amiodarónu sa objavuje po asi 7 dňoch a maximálny účinok po 15 až 30 dňoch.

Po prerušení liečby pretrváva terapeutický účinok 10 dní až jeden mesiac.

Amiodarón prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka dojčiacich matiek. Amiodarón sa nedá odstrániť hemodialýzou alebo peritoneálnou dialýzou.

Pediatrická populácia

Nevykonalí sa žiadne kontrolované štúdie v pediatrickej populácii.

Z obmedzeného množstva publikovaných údajov dostupných v pediatrickej populácii sa v porovnaní s dospelými neuvádzali žiadne rozdiely.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V 2-ročnej štúdií karcinogenity u potkanov spôsoboval amiodarón nárast folikulárnych nádorov štítnej žľazy (adenómov a/alebo karcinómov) u obidvoch pohlaví pri klinicky relevantných expozíciách. Nakoľko nálezy mutagenity boli negatívne, predpokladá sa pri tomto type nádorovej indukcie skôr epigenický než genotoxický mechanizmus. U myši sa karcinómy nepozorovali, avšak pozorovala sa folikulárna hyperplázia štítnej žľazy závislá od dávky. Tieto tyroidné účinky u potkanov a myši sú pravdepodobne dôsledkom pôsobenia amiodarónu na syntézu a/alebo uvoľňovanie hormónov štítnej žľazy. Relevancia týchto zistení pre ľudí je nízka.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
kukurličný škrob
povidón
koloidný oxid kremičitý bezvodý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Blister (Alu fólia, PVC fólia).
Veľkosť balenia: 60 tabliet v škatuľke.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13/0827/92-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. decembra 1992
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. augusta 2004

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022