

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

RIVODARON 200
200 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta obsahuje 200 mg amiodarónium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom: Jedna tableta obsahuje 50 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.
Biele ploché tablety s priemerom 9,5 mm a deliacou ryhou.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Prevenia recidív:

- život ohrozujúce komorové tachykardie alebo komorové fibrilácie – liečba sa musí začať v nemocnici za monitorovania,
- symptomatická alebo potvrdená život ohrozujúca komorová tachykardia,
- potvrdená komorová tachykardia u pacientov so sprievodnou chorobou srdca. U ostatných pacientov, v prípade kontraindikácie alebo rezistencie na iné lieky, ak je liečba nevyhnutná,
- poruchy rytmu spojené s WPW syndrómom (Wolffov-Parkinsonov-Whiteov syndróm).

Liečba potvrdenej supraventrikulárnej tachykardie:

- spomalenie alebo zmiernenie predsieňovej fibrilácie alebo fluttera,
- amiodarón sa zvlášť odporúča u pacientov s ischemickou chorobou srdca a/alebo dysfunkciou ľavej komory,
- amiodarón je indikovaný v prevencii celkovej mortality vrátane náhlej kardiálnej smrti u vysokorizikových pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca ischemického alebo neischemického pôvodu. Vysoké riziko je definované prítomnosťou klinických príznakov zjavného zlyhania srdca alebo hodnotou ejekčnej frakcie ľavej komory menšou ako 40 % s prítomnosťou komorovej arytmie alebo bez nej.

Liek je určený na liečbu dospelých.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Začiatková dávka: Bežne sa používajú rôzne varianty dávkovania. Zvyčajná nasycovacia dávka sa pohybuje od 600 do 1 000 mg denne, rozdelená do 3 dávok, a môže sa podávať počas 8 – 10 dní.

Udržiavacia dávka: Má sa podávať minimálna účinná dávka podľa individuálnej odpovede. Táto dávka sa pohybuje v rozmedzí 100 až 400 mg denne. Vzhľadom na to, že amiodarón má veľmi dlhý biologický polčas, môže sa podávať každý druhý deň (200 mg tableta sa môže užívať každý druhý deň, ak je predpísaná denná dávka 100 mg), alebo sa používa prerušované podávanie (dva dni v týždni).

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 prehltnú celé (ale môžu byť aj rozdrvené) pred počas jedla alebo po jedle.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo, jód alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- sínusová bradykardia a sinoatriálna blokáda,
- syndróm chorého sínusu, pokiaľ pacient nemá zavedený kardiostimulátor (riziko sínusového zastavenia),
- závažné poruchy atrioventrikulárneho vedenia vyššieho stupňa, pokiaľ pacient nemá zavedený kardiostimulátor,
- tyreoidálna dysfunkcia,
- kombinovaná liečba s liekmi, ktoré môžu spôsobiť arytmiu typu *torsade de pointes* (pozri časť 4.5),
- laktácia (pozri časť 4.6),
- gravidita, okrem výnimočných prípadov (pozri časť 4.6).

Uvedené kontraindikácie neplatia, ak sa amiodarón podáva pri kardiopulmonálnej resuscitácii s fibriláciou komôr rezistentnou na elektrickú (šokovú) defibriláciu.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Osobitné upozornenia

Poruchy funkcie srdca (pozri časť 4.8)

Amiodarón spôsobuje zmeny EKG: predĺženie QT intervalu (následkom predĺženia repolarizácie) s možným vývojom U vln. Tieto zmeny sú dôkazom jeho farmakologického účinku a nie sú známkou toxicity.

U starších ľudí môže dôjsť k výraznejšiemu poklesu srdcovej frekvencie.

Liečba sa má prerušiť, ak sa objaví AV blok 2. alebo 3. stupňa, sinoatriálny blok alebo bifascikulárna blokáda.

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 arytmiu a či tento účinok súvisí so zhoršením stavu srdca. Proarytmické účinky amiodarónu sú v porovnaní s inými antiarytmikami hlásené zriedkavejšie a zvyčajne k nim dochádza 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, preukazuje nízku torsadogennú aktivitu.

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 arytmiu, angína pectoris a kongestívne zlyhanie srdca. Diagnóza sa potvrdí zreteľným poklesom ultrasenzitívneho TSH (uTSH 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 pľúc (pozri časť 4.8)

Vznik dýchavice alebo neproduktívneho kašľa môže súvisieť s pulmonálnou toxicitou, 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 skorého 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 zväziť 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 časti 4.5 a 4.8).

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 podaní amiodarónu i.v. a počas prvých 24 hodín sa môžu vyskytnúť akútne poruchy funkcie 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 vysadení liečby, avšak boli hlásené 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 možného oslepnutia.

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

Ak je súbežné používanie amiodarónu so sofosbuvírom považované za nevyhnutné, odporúča sa dôkladné monitorovanie činnosti srdca pacientov počas hospitalizácie počas prvých 48 hodín od začatia súbežnej liečby so sofosbuvírom, po ktorom by malo dôjsť k dennému ambulantnému alebo svojpomocnému monitorovaniu srdcového tepu najmenej počas prvých 2 týždňov liečby. Z dôvodu dlhého eliminačného polčasu amiodarónu sa má vyššie spomínané monitorovanie srdca vykonávať aj u pacientov, ktorí v uplynulých mesiacoch prerušili liečbu amiodarónom a majú začať liečbu zahŕňajúcou sofosbuvir. Všetci pacienti, ktorí užívajú amiodarón v kombinácii s liečbou obsahujúcou sofosbuvir, majú byť upozornení na príznaky bradykardie a srdcovej blokády a majú byť poučení, aby v prípade výskytu týchto príznakov okamžite vyhľadali lekársku pomoc.

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 zväžiť užívanie alternatívneho antiarytmika čo najskôr pred transplantáciou.

Závažné 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 takýchto porúch. 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 antiarytmík 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 jód 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 zväžiť podozrenie na hypotyreózu: zvýšenie hmotnosti, neznášanlivosť chladu, znížená aktivita, 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.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť amiodarónu v pediatrickej populácii nebola stanovená.

Anestézia (pozri časť 4.5 a 4.8)

Pred chirurgickými zákrokmi má byť anesteziológ informovaný, že pacient užíva amiodarón.

Tento liek obsahuje monohydrát laktózy. 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*

Kombinovaná liečba amiodarónu s liekmi, ktoré môžu vyvolať *torsade de pointes* je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Ide o:

- antiarytmiká triedy Ia, III (sotalol), bepridil,
- ďalšie liečivá bez antiarytmického účinku, napr. vinkamín, niektoré neuroleptiká, cisaprid, erytromycín i.v., pentamidín (v prípade parenterálneho podávania), pretože zvyšujú riziko potenciálne smrteľných *torsade de pointes*.

Lieky predlžujúce QT

Súčasné 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 pre vyššie riziko *torsade de pointes* (pozri časť 4.4) a pacientov je nutné monitorovať kvôli predĺženiu QT.

U pacientov užívajúcich amiodarón sa musí vylúčiť podávanie fluorochinolónov.

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

Neodporúča sa kombinovaná liečba amiodarónu s nasledujúcimi liekmi:

- betablokátory a blokátory kalciového kanála znižujúce srdcovú frekvenciu (verapamil, diltiazem) – môže dôjsť k poruchám automaticity (závažná bradykardia) a vedenia vzruchov.

- **Lieky, ktoré môžu indukovať hypokaliémiu**

Neodporúča sa kombinovaná liečba amiodarónu so stimulujúcimi laxatívami, ktoré môžu spôsobiť hypokaliémiu a následne zvýšiť riziko *torsade de pointes*; ostatné laxatíva je možné použiť.

Len s veľkou opatnosťou je možné amiodarón kombinovať s nasledujúcimi liekmi:

- diuretiká spôsobujúce hypokaliémiu, samotne alebo v kombinácii.
- systémové kortikosteroidy (glukokortikoidy, mineralokortikoidy), tetrakozaktid.
- amfotericín B podávaný intravenózne.

Je potrebné zabrániť hypokaliémii, prípadne ju upraviť, ak už vznikla. Je potrebné sledovať QT interval a ak sa objaví *torsade de pointes*, nesmú sa podávať antiarytmiká, ale treba zaviesť kardiostimulátor, ďalej je možné intravenózne podávať magnézium.

Celková anestézia (pozri časti 4.4 a 4.8):

Boli zaznamenané potenciálne závažné komplikácie u pacientov počas celkovej anestézie: bradykardia neodpovedajúca na atropín, hypotenzia, poruchy vedenia vzruchov, znížený srdcový výdaj. Ďalej bolo pozorovaných niekoľko veľmi zriedkavých prípadov závažných respiračných komplikácií, niekedy i s fatálnym zakončením, najčastejšie krátko po chirurgickom zákroku (akútny syndróm respiračnej tiesne u dospelých), ktoré je možné dať do súvislosti s podávaním vysokých koncentrácií kyslíka.

Účinky RIVODARONU 200 na iné lieky

Amiodarón a jeho metabolit desetylamiodarón inhibuje CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 a P-glykoproteín a môže zvýšiť expozíciu ich substrátov. Pre dlhý polčas amiodarónu je možné, že interakcie sa spozorujú až o 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.

Srdcové glykozidy

Môžu sa objaviť poruchy automaticity (závažná bradykardia) a atrioventrikulárneho vedenia (synergické pôsobenie). Okrem toho je možný vzostup plazmatickej hladiny digoxínu (vzhľadom na pokles jeho klírensu). Preto sú nutné klinické (monitorovanie príznakov toxicity), laboratórne (plazmatická hladina digoxínu) a kontroly EKG, prípadne úprava dávkovania srdcových glykozidov.

Dabigatrán

Pri súbežnom podávaní amiodarónu s dabigatránom je nutná zvýšená opatrnosť kvôli riziku krvácania. Možno bude potrebné upraviť dávku dabigatránu 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 spolu s amiodarónom môže potencovať účinok perorálnych antikoagulancií a zvyšuje tak riziko krvácania. Je teda nevyhnutné častejšie monitorovať hladinu protrombínu a upraviť dávkovanie perorálneho antikoagulancia počas liečby i po jej ukončení.

Fenytoín

Kombinácia fenytoínu s amiodarónom môže viesť k predávkovaniu fenytoínom s neurologickými príznakmi. Je nutné klinické sledovanie a ihneď ako sa prejavia príznaky predávkovania musí sa znížiť dávka fenytoínu; musí sa stanoviť plazmatická hladina fenytoínu.

• CYP2D6 substráty

Flekainid

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

• CYP P450 3A4 substráty

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

Cyklosporín: môže dôjsť k zvýšeniu plazmatických hladín cyklosporínu, preto sa musí upraviť dávka.
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: lidokaín, sirolimus, takrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamín, ergotamín, kolchicín.

Účinky iných liekov na RIVODARON 200

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

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

Iné liekové interakcie s RIVODARONOM 200 (pozri časť 4.4)

Súbežné podávanie amiodarónu s liečbou obsahujúcou sofosbuvir môže viesť k závažnej symptomatickej bradykardii.

Ak sa nedá vyhnúť 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 v gravidite, až na výnimočné prípady, keď prínos podania preváži nad možným rizikom, kontraindikovaný.

Dojčenie

Amiodarón preniká do materského mlieka vo významných množstvách; preto je amiodarón v období laktácie kontraindikovaný.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neexistujú žiadne údaje, ktoré by potvrdzovali negatívny vplyv amiodarónu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky sú rozdelené podľa orgánových tried a na základe frekvencie výskytu sa delia na: 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 (z dostupných údajov).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: hemolytická anémia, aplastická anémia, trombocytopenia.

Neznáme: neutropénia, agranulocytóza.

Poruchy imunitného systému

Neznáme: angioneurotický edém, anafylaktická reakcia, anafylaktoidná reakcia, anafylaktický šok.

Poruchy endokrinného systému

Časté: hypotyreóza, hypertyreóza, niekedy s fatálnym koncom.

Veľmi zriedkavé: syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion).

Poruchy metabolizmu a výživy

Neznáme: znížená chuť do jedla.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Neznáme: syndróm podobný lupusu.

Psychické poruchy

Časté: znížené libido.

Neznáme: delírium (vrátane zmätenosti), halucinácie.

Poruchy nervového systému

Časté: extrapyramídový tremor, nočné mory, poruchy spánku.

Menej časté: senzomotorická periférna neuropatia a/alebo myopatia, zvyčajne reverzibilná po prerušení liečby (pozri časť 4.4).

Veľmi zriedkavé: cerebelárna ataxia, benígna intrakraniálna hypertenzia (pseudotumor cerebri), bolesť hlavy.

Neznáme: parkinsonizmus, parosmia.

Poruchy oka

Veľmi časté: korneálne mikrodepozity, ktorých výskyt sa obyčajne obmedzuje na oblasť pod zrenicou. Môžu byť sprevádzané vnímaním kruhov jasných farieb alebo nejasným videním. Korneálne mikrodepozity sú tvorené depozitmi lipidových komplexov a po prerušení liečby ustúpia.

Veľmi zriedkavé: zápal zrakového nervu alebo očná neuropatia, ktoré môžu viesť k slepote (pozri časť 4.4).

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Časté: bradykardia, ktorá je obvykle stredne ťažká a závisí od veľkosti dávky.

Menej časté: vznik alebo zhoršenie už existujúcej arytmie, nasledované v niekoľkých prípadoch zastavením srdca (pozri časti 4.4 a 4.5), poruchy vedenia vzruchov (sinoatriálna blokáda, atrioventrikulárna blokáda rôzneho stupňa, pozri časť 4.4).

Veľmi zriedkavé: výrazná bradykardia alebo sínusové zastavenie najmä u pacientov s poruchou funkcie sínusového uzla a/alebo u starších pacientov.

Neznáme: *torsade de pointes*.

Poruchy ciev

Veľmi zriedkavé: vaskulitída.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Časté: pľúcna toxicita (alveolárna alebo intersticiálna pneumonitída alebo fibróza, pleuritída, organizujúca sa pneumónia s obliterujúcou bronchiolitídou/BOOP), niekedy s fatálnym koncom (pozri časť 4.4).

Veľmi zriedkavé: u pacientov s ťažkým respiračným zlyhaním, zvlášť u pacientov s astmou bol popísaný aj bronchospazmus, syndróm akútnej respiračnej tiesne u dospelých, niekedy aj s fatálnym koncom, pričom najčastejšie šlo o prípady, ktoré vznikli bezprostredne po chirurgickom zákroku – možná interakcia s vysokou koncentráciou kyslíka (pozri časti 4.4 a 4.5).

Neznáme: pulmonálna hemorágia.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: benígne poruchy trávenia (nauzea, vracanie, nechutenstvo), ktoré sa obyčajne prejavujú na začiatku liečby a po znížení dávok vymiznú.

Časté: zápcha.

Menej časté: sucho v ústach.

Neznáme: pankreatitída (akútna).

Poruchy pečene a žlčových ciest

- Veľmi časté:* zvyčajne stredne závažný vzostup hladín sérových aminotransferáz (1,5 až 3-násobok normálnej hodnoty) na začiatku liečby. Vymizne so znížením dávky alebo dokonca spontánne.
- Časté:* akútne poruchy pečene s vysokou hladinou aminotransferáz v sére a/alebo žltackou vrátane zlyhania pečene, niekedy s fatálnym koncom.
- Veľmi zriedkavé:* chronické ochorenie pečene (pseudoalkoholická hepatitída, cirhóza), niekedy s fatálnym koncom.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

- Veľmi časté:* fotosenzitivita (pozri časť 4.4).
- Časté:* ekzém, sivá až modrá pigmentácia kože, v prípade dlhodobej terapie vysokými dennými dávkami, ktorá po skončení terapie pomaly ustúpi.
- Veľmi zriedkavé:* erytém počas rádioterapie, kožná vyrážka, zvyčajne nešpecifická, exfoliatívna dermatitída, alopecia.
- Neznáme:* urtikária, závažné kožné reakcie, niekedy fatálne, ako toxická epidermálna nekrolýza (TEN), Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), bulózna dermatitída, liekom vyvolané vyrážky s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms, DRESS).

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

- Veľmi zriedkavé:* epididymitída, impotencia.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

- Neznáme:* granulóm vrátane granulómu kostnej drene.

Laboratorné a funkčné vyšetrenia

- Veľmi zriedkavé:* zvýšená hladina kreatinínu v krvi.

Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu

- Neznáme:* 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. Objavilo sa niekoľko prípadov sínusovej bradykardie, srdcová blokáda, komorová tachykardia, arytmie typu *torsade de pointes*, obehové zlyhanie a poškodenie pečene.

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Antiarytmické vlastnosti:

- predĺženie 3. fázy akčného potenciálu, v dôsledku poklesu toku draslíka (III. trieda podľa Vaughanovej-Williamsovej klasifikácie); toto predĺženie nie je závislé na srdcovej frekvencii,
- zníženie sínusovej automaticity, vedúce k bradykardii neodpovedajúce na podanie atropínu,
- nekompetitívna alfa- a beta-adrenergická blokáda,
- spomalenie sinoatriálneho, atriálneho a nodálneho vedenia, ktoré je výraznejšie, ak je zvýšená srdcová frekvencia,

- intraventrikulárne vedenie nie je ovplyvnené,
- predĺženie refraktérnej fázy a zníženie excitability myokardu na atriálnej, nodálnej a ventrikulárnej úrovni,
- spomalenie vedenia a predĺženie refraktérnej fázy v akcesórnych atrioventrikulárnych dráhach.

Antiischemické vlastnosti:

- stredný pokles periférneho cievneho odporu a zníženie frekvencie srdca, vedúce k poklesu spotreby kyslíka,
- nekompetitívna alfa- a beta-adrenergická blokáda,
- zvýšenie koronárneho prietoku vďaka priamemu účinku na hladké svaly koronárnych artérií myokardu,
- udržiavanie srdcového výdaja v závislosti na poklese aortálneho tlaku a periférneho cievneho odporu.

Iné vlastnosti:

Amiodarón nemá žiadny výrazný negatívne inotropný efekt.

Použitie amiodarónu pri kardiopulmonálnej resuscitácii:

Účinnosť a bezpečnosť amiodarónu podávaného i.v. ambulantným pacientom so zastavením srdca pre komorovú fibriláciu rezistentnú na elektrickú (šokovú) defibriláciu sa hodnotila v dvoch dvojito zaslepených štúdiách: ARREST štúdia (porovnanie amiodarónu s placebom) a ALIVE štúdia (porovnanie amiodarónu s lidokaínom). Primárnym cieľovým ukazovateľom obidvoch štúdií bolo prežitie pacienta do prijatia do nemocnice.

V štúdii ARREST, z 504 zúčastnených ambulantných pacientov so zastavením srdca spôsobeným fibriláciou komôr alebo nehmataiteľnou ventrikulárnou tachykardiou rezistentnou na tri alebo viac defibrilačných šokov a adrenalín, bolo 246 pacientov randomizovaných do skupiny, kde sa podávalo 300 mg amiodarónu zriedeného v 20 ml 5 % glukózy a rýchlo injikovaného do periférnej žily a 258 pacientom bolo podané placebo. Amiodarón výrazne zvýšil šance na resuscitáciu a prijatie do nemocnice 197 (39 %) zachráneným pacientom, z ktorých 44 % bolo zo skupiny, ktorej bol podaný amiodarón a 34 % zo skupiny s placebom, $p = 0,03$. Po zohľadnení ostatných nezávislých faktorov, ktoré môžu ovplyvniť výsledky, v skupine s amiodarónom v porovnaní s placebom, bol pomer šanci prežitia po prijatí do nemocnice 1,6 (95 % interval spoľahlivosti, 1,1 až 2,4; $p = 0,02$). V skupine s amiodarónom malo v porovnaní so skupinou, kde sa podávalo placebo viac pacientov hypotenziu (59 % verzus 25 %, $p = 0,04$) alebo bradykardiu (41 % verzus 25 %, $p = 0,004$).

Do štúdie ALIVE bolo randomizovaných 347 pacientov s fibriláciou komôr rezistentnou na tri defibrilačné šoky, adrenalín a ďalší defibrilačný šok alebo pacienti s opakovanou fibriláciou komôr po pôvodne úspešnej defibrilácii, ktorým bol podávaný amiodarón (5 mg/kg stanovenej telesnej hmotnosti, zriedených v 30 ml 5 % glukózy) a lidokaín vs. placebo; alebo lidokaín (1,5 mg/kg s koncentráciou 10 mg/ml) a amiodarón vs. placebo; bol použitý ten istý riediaci roztok (polysorbát 80). Z 347 zaradených pacientov amiodarón výrazne zvýšil šance na resuscitáciu a prijatie do nemocnice 22,8 % pacientov v skupine s amiodarónom (41 pacientov zo 180) a 12 % pacientov v skupine s lidokaínom (20 pacientov zo 167), $p = 0,009$. Po zohľadnení ostatných faktorov, ktoré mohli ovplyvniť pravdepodobnosť prežitia, bol pomer šanci prežitia po prijatí do nemocnice u pacientov, ktorým bol podaný amiodarón v porovnaní so skupinou s lidokaínom, 2,49 (95 % interval spoľahlivosti, 1,28 až 4,85; $p = 0,007$). Medzi liečenými skupinami neboli rozdiely v počte pacientov, u ktorých bolo potrebné liečiť bradykardiu atropínom alebo dopamínom zvyšujúcim krvný tlak a v počte pacientov dostávajúcich lidokaín. V skupine pacientov liečených lidokaínom bol počet pacientov, u ktorých sa po defibrilačnom šoku a po podaní počiatočnej dávky študijnej medikácie objavili asystólie výrazne vyšší (28,9 %) v porovnaní so skupinou dostávajúcou amiodarón (18,4 %), $p = 0,04$.

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

Absorpcia

Absorpcia amiodarónu po perorálnom podaní je pomalá a variabilná.

Distribúcia

Amiodarón má značný, ale premenlivý distribučný objem vzhľadom k extenzívnej akumulácii v rôznych tkanivách (tukové tkanivo, orgány s dobrou perfúziou ako pečeň, pľúca alebo slezina). Biologická dostupnosť po perorálnom podaní individuálne kolíše medzi 30 – 80 % (priemer 50 %). Po jednorazovom podaní dosiahne amiodarón maximálnych plazmatických koncentrácií po 3 – 7 hodinách. Terapeutické účinky sa zvyčajne dostavia po 1 týždni, v závislosti od výšky nasycovacej dávky.

Biotransformácia

Amiodarón má dlhý biologický polčas, individuálne veľmi variabilný (20 – 100 dní). Počas prvých dní liečby sa látka kumuluje takmer vo všetkých tkanivách, obzvlášť v tukovom tkanive.

Eliminácia

Vylučovanie sa začína po niekoľkých dňoch a rovnovážna koncentrácia v plazme sa dosiahne za 1 i viac mesiacov, v závislosti od individuálnych vlastností organizmu.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti je treba nasadiť vyššie začiatkové dávky, aby sa dosiahla rýchla začiatková saturácia tkanív, ktorá je nutná pre terapeutický účinok.

Dávka 200 mg amiodarónu obsahuje 75 mg jódu, z ktorých sa podľa odhadu uvoľní asi 6 mg voľného jódu. Amiodarón sa vylučuje najmä žlčou a stolicou. Renálne vylučovanie je zanedbateľné.

Táto skutočnosť umožňuje podávanie štandardných dávok pacientom s renálnym poškodením.

Vylučovanie pokračuje ešte niekoľko mesiacov po prerušení liečby. Farmakodynamický účinok sa má brať do úvahy ešte počas nasledujúcich 10 dní až jedného mesiaca.

Nevykonali sa žiadne kontrolované štúdie v pediatrickej populácii. V limitovaných údajoch, ktoré boli publikované, sa v pediatrickej populácii neuvádzali žiadne rozdiely v porovnaní s dospelými.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V dvojročnej štúdií na karcinogenitu amiodarónu u potkanov bol preukázaný u obidvoch pohlaví v klinicky relevantných expozíciách vyšší výskyt folikulárnych nádorov štítnej žľazy (adenómy a/alebo karcinómy). Keďže výsledky testov na mutagenitu boli negatívne, predpokladá sa, že tieto nádory vznikli skôr epigenetickým ako genotoxickým mechanizmom. U myší sa vznik karcinómu nepozoroval, ale pozorovala sa od dávky závislá folikulárna hyperplázia štítnej žľazy. Tieto účinky na štítnu žľazu potkanov a myší sú s najväčšou pravdepodobnosťou vyvolané účinkom amiodarónu na syntézu a/alebo uvoľňovanie hormónov štítnej žľazy. Význam týchto nálezov pre ľudí je nízky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kukurličný škrob
monohydrát laktózy

povidón
koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý
predželatinovaný škrob

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote 15 – 25 °C v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

ALU/PVC blister, papierová škatuľa.
Veľkosť balenia: 30 alebo 60 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

PRO.MED.CS Praha a.s.
Telčská 377/1, Michle
140 00 Praha 4
Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13/0478/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 8. novembra 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 6. septembra 2011

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2022