

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Opacorden, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 200 mg amiodaronu chlorowodoru (*Amiodaroni hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: czerwień koszenilowa, lak (E124).

Każda tabletkę zawiera 0,36 mg czerwieni koszenilowej, laku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana

Tabletkę powlekane barwy różowej, okrągłe, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zaburzenia rytmu w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a (WPW).

Migotanie i trzepotanie przedsionków, napadowe tachyarytmie nadkomorowe: częstoskurcz nadkomorowy i węzłowy, gdy inne leki nie mogą być zastosowane.

Leczenie groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu (częstoskurcz komorowy, migotanie komór), gdy inne leki antyarytmiczne są nieskuteczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie amiodaronem powinno być rozpoczęte w szpitalu, a następnie kontynuowane pod opieką specjalisty.

Dawkowanie

Dorośli

Dawka nasycająca

Zwykle stosuje się 600 mg na dobę (3 razy po 200 mg) w pierwszym tygodniu leczenia.

Dawka podtrzymująca

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę (umożliwiającą kontrolowanie zaburzeń rytmu serca). Dawkę należy ustalać indywidualnie dla każdego pacjenta, zależnie od jego potrzeb i odpowiedzi terapeutycznej.

Zależnie od indywidualnej wrażliwości dawka wynosi od 100 mg do 200 mg na dobę.

Amiodaron może być stosowany co drugi dzień w dawce 200 mg na dobę lub codziennie w dawce 100 mg na dobę; można stosować również przerwy w stosowaniu leku (dwa dni w tygodniu).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży. Nie zaleca się stosowania produktu u tych pacjentów. Dostępne obecnie dane są opisane w punktach 5.1 i 5.2.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę. Nie ma dowodów na to, że pacjenci w podeszłym wieku mogą wymagać dostosowania dawkowania. Jednakże pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej podatni na wystąpienie bradykardii i zaburzeń przewodzenia w przypadku stosowania za dużych dawek. Należy zwrócić szczególną uwagę na czynność gruczołu tarczowego (patrz punkty 4.3, 4.4 i 4.8).

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, jod lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Każda tabletkę produktu zawiera 75 mg jodu.
- Bradykardia zatokowa, blok zatokowo-przedsionkowy, zespół chorego węzła zatokowego, z wyjątkiem pacjentów z wszczepionym stymulatorem (ryzyko zahamowania czynności węzła).
- Blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, z wyjątkiem pacjentów z wszczepionym stymulatorem.
- Stosowanie amiodaronu jednocześnie z produktami, które mogą wywołać zaburzenia rytmu serca typu *torsades de pointes* (patrz punkt 4.5).
- Zaburzenia czynności tarczycy. Badania czynności tarczycy powinny być wykonywane u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia.
- Ciąża i okres karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia amiodaronem zaleca się wykonanie badań EKG, stężenia hormonu TSH oraz stężenia potasu w surowicy (hipokaliemia zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca). W trakcie leczenia amiodaronem zaleca się monitorowanie aktywności transaminaz wątrobowych i wykonywanie badań EKG.

Z powodu wielu ciężkich działań niepożądanych amiodaron powinien być stosowany w nawracających, zagrażających życiu arytmiiach komorowych tylko w przypadku, gdy inne stosowane produkty okażą się nieskuteczne lub gdy pacjent nie toleruje innych leków.

Leczenie tym produktem powinien prowadzić doświadczony lekarz, który posiada dostęp do odpowiedniej aparatury umożliwiającej monitorowanie działania leku. Ponadto lekarz powinien być przygotowany do przeciwdziałania zagrażającym życiu arytmiiom, które mogą wystąpić po zastosowaniu leczenia amiodaronem.

Amiodaron może powodować ciężkie działania niepożądane ze strony oczu, serca, płuc, wątroby, gruczołu tarczowego, skóry i obwodowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8). Ponieważ wystąpienie tych działań niepożądanych może być opóźnione, należy uważnie obserwować pacjentów leczonych długoterminowo. Działania niepożądane są zwykle związane z dawką, pacjentom należy zatem podawać najmniejszą skuteczną dawkę podtrzymującą.

Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa, że pacjent przyjmuje amiodaron (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Ciężka bradykardia i blok serca

Zaobserwowano przypadki ciężkiej bradykardii i bloku serca podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z sofosbuwirem.

Bradykardia występowała zwykle w ciągu kilku godzin lub dni, ale obserwowano także przypadki, w których ten czas był dłuższy, najczęściej do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia HCV (ang. *Hepatitis C Virus*).

Amiodaron należy podawać pacjentom przyjmującym sofosbuwir wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych alternatywnych leków przeciwaritmicznych jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane. Jeśli jednoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, zaleca się monitorowanie czynności serca pacjentów w warunkach szpitalnych przez pierwsze 48 godzin od rozpoczęcia jednoczesnego podawania. Po tym czasie częstość pracy serca powinna być monitorowana w warunkach ambulatoryjnych lub samodzielnie przez pacjenta, codziennie przez co najmniej pierwsze 2 tygodnie leczenia.

Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu, należy również monitorować czynność serca w sposób opisany powyżej u pacjentów, którzy przerwali stosowanie amiodaronu w ciągu ostatnich kilku miesięcy i mają rozpocząć przyjmowanie sofosbuwiru.

Należy również poinformować pacjentów przyjmujących amiodaron jednocześnie z sofosbuwirem o ryzyku wystąpienia objawów bradykardii i bloku serca oraz o konieczności pilnego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku ich wystąpienia.

Zaburzenia serca (patrz punkt 4.8)

Zbyt duże dawki amiodaronu mogą powodować ciężką bradykardię i zaburzenia przewodzenia z pojawiającym się rytmem pochodzącym wyłącznie z komór, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub leczonych glikozydami nasercowymi. W takich przypadkach leczenie amiodaronem należy przerwać. Jeśli zachodzi taka potrzeba można podać leki β -adrenergiczne lub glukagon.

Ze względu na długi okres półtrwania amiodaronu, w przypadku ciężkiej i objawowej bradykardii należy rozważyć wszczęcie stymulatora.

Amiodaron stosowany doustnie nie jest przeciwwskazany u pacjentów z utajoną lub objawową niewydolnością serca. Należy jednak zachować ostrożność szczególnie wtedy, gdy istniejąca niewydolność serca mogłaby się nasilić. W takich przypadkach amiodaron może być stosowany z innymi lekami.

Działanie farmakologiczne amiodaronu powoduje zmiany w badaniu EKG: wydłużenie odstępu QT (związane z wydłużeniem okresu repolaryzacji) z możliwym powstaniem fali U i zaburzeniem fali T. Jednak te zmiany nie powodują działania toksycznego.

U pacjentów w podeszłym wieku, częstość akcji serca może się znacznie zmniejszyć.

W przypadku wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego 2. lub 3. stopnia, bloku zatokowo-predsionkowego lub bloku dwupęczkowego, leczenie należy przerwać.

Amiodaron wykazuje słabe działanie proarytmiczne. Donoszono o występowaniu nowego typu zaburzeń rytmu serca lub pogorszeniu leczonych zaburzeń rytmu serca, czasami kończących się zgonem. Jest to ważne, ale trudne do rozróżnienia, czy wynika to z braku skuteczności leku, który wykazuje działanie proarytmiczne, czy jest związane z nasileniem zaburzeń rytmu serca. Działanie proarytmiczne amiodaronu jest zwłaszcza rezultatem interakcji z innymi lekami i zaburzeń elektrolitowych (patrz punkty 4.5 i 4.8). Niezależnie od wydłużenia odstępu QT, amiodaron wykazuje niską aktywność powodowania zaburzeń rytmu serca typu *torsades de pointes*.

Przed rozpoczęciem leczenia amiodaronem zaleca się wykonanie badań EKG oraz stężenia potasu w surowicy. Monitorowanie EKG jest zalecane również podczas leczenia.

Amiodaron może podnosić próg defibrylacji i (lub) próg stymulacji u pacjentów z wszczepionym kardiowerter-defibrylatorem lub stymulatorem serca, i tym samym zaburzać skuteczność tych urządzeń. Zaleca się regularne kontrolowanie prawidłowego działania urządzenia po rozpoczęciu leczenia lub przy zmianie dawkowania.

Zaburzenia endokrynologiczne (patrz punkt 4.8)

Amiodaron może powodować niedoczynność lub nadczynność tarczycy, zwłaszcza u pacjentów, u których w przeszłości występowały zaburzenia tarczycy.

Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić monitoring kliniczny i biologiczny (w tym usTSH). Monitorowanie powinno być wykonywane podczas leczenia co 6 miesięcy i przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia. Jest to szczególnie ważne u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z wywiadem wskazującym na podwyższone ryzyko wystąpienia zaburzeń tarczycy, zalecane jest regularne kontrolowanie czynności tego narządu. W przypadku podejrzenia zaburzeń czynności tarczycy należy zbadać aktywność usTSH w surowicy.

Amiodaron zawiera jod i może w ten sposób wpływać na wychwyt jodu radioaktywnego. Natomiast wyniki testów czynności tarczycy (wolna T₃, wolna T₄ i usTSH) pozostają wiarygodne.

Amiodaron hamuje przekształcanie lewotyroksyny (T₄) do trójjodotyroniny (T₃) na obwodzie i może niekiedy powodować zmiany biochemiczne u pacjentów z prawidłową czynnością tarczycy (wzrost aktywności wolnej T₄ w surowicy; aktywność wolnej T₃ jest nieznacznie obniżona, a nawet na prawidłowym poziomie). W takich przypadkach nie ma powodu do przerywania leczenia, jeśli nie występują kliniczne lub biologiczne (usTSH) objawy choroby tarczycy.

Niedoczynność tarczycy

Niedoczynność tarczycy można podejrzewać, jeśli wystąpią następujące objawy: zwiększenie masy ciała, nietolerancja zimna, zmniejszona aktywność, ciężka bradykardia. Diagnoza jest oparta na zwiększeniu aktywności usTSH w surowicy i nasilonej odpowiedzi TSH na TRH. Aktywności T₃ i T₄ mogą być zmniejszone. Prawidłową czynność tarczycy osiąga się zwykle w ciągu 3 miesięcy po zakończeniu leczenia. W sytuacjach zagrażających życiu, leczenie amiodaronem można kontynuować, w połączeniu z lewotyroksyną. Dawkę lewotyroksyny dostosowuje się do aktywności TSH.

Nadczynność tarczycy

Podczas leczenia lub do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia amiodaronem może wystąpić nadczynność tarczycy. Kliniczne objawy, takie jak utrata masy ciała, osłabienie, niepokój, przyspieszenie akcji serca, wystąpienie zaburzeń rytmu serca, dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca powinny zwrócić uwagę lekarza.

Diagnoza jest oparta na zmniejszeniu aktywności w surowicy usTSH, zwiększeniu aktywności T₃ i zmniejszeniu odpowiedzi TSH na TRH. Może wystąpić także zwiększenie aktywności rT₃.

W przypadku wystąpienia nadczynności tarczycy, amiodaron należy odstawić. Ustąpienie objawów występuje zwykle po kilku miesiącach od zakończenia leczenia amiodaronem, chociaż zgłaszano występowanie ciężkich przypadków nadczynności tarczycy, czasami zakończonych zgonem.

Kliniczną poprawę poprzedzają prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych czynności tarczycy.

Do leczenia ciężkiej nadczynności tarczycy stosuje się leki przeciwtarczycowe; na początku leczenia może być konieczne podanie dużych dawek tych leków. Nie zawsze są one skuteczne, dlatego przez kilka tygodni może być konieczne podawanie kortykosteroidów (np. 1 mg/kg mc. prednizolonu).

Zaburzenia oka (patrz punkt 4.8)

W przypadku wystąpienia niewyraźnego widzenia lub obniżenia ostrości wzroku należy niezwłocznie przeprowadzić kompletne badanie okulistyczne, w tym badanie oftalmoskopem. Wystąpienie neuropatii nerwu wzrokowego i (lub) zapalenia nerwu wzrokowego wymaga zakończenia leczenia amiodaronem z powodu możliwości rozwoju ślepoty. Zaleca się również wykonywanie raz w roku badania okulistycznego, nawet jeśli niewyraźne widzenie lub obniżenie ostrości wzroku nie wystąpiły.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.8)

Amiodaron jest związany z występowaniem różnych zaburzeń wątroby, w tym marskości, zapalenia wątroby, żółtaczk i niewydolności wątroby. Istnieją doniesienia o występowaniu zgonów, szczególnie w wyniku długotrwałego leczenia; jednak rzadko występowały one wkrótce po rozpoczęciu podawania amiodaronu dożylnie. Zaleca się monitorowanie czynności wątroby, szczególnie transaminaz, przed leczeniem i następnie co 6 miesięcy.

Na początku leczenia, może niekiedy wystąpić zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (1,5 do 3 razy ponad zakres wartości prawidłowych). Te nieprawidłowości mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki amiodaronu lub niekiedy spontanicznie.

Odnotowano przypadki ciężkich zaburzeń wątroby z podwyższoną aktywnością transaminaz i (lub) żółtaczką. W takich przypadkach należy przerwać leczenie.

Odnotowano przypadki przewlekłych zaburzeń czynności wątroby. Zmiana wyników badań laboratoryjnych (aktywność aminotransferaz przekraczająca 1,5-5-krotnie zakres wartości prawidłowych) i objawy kliniczne (hepatomegalia) wynikająca z doustnego podawania amiodaronu przez okres dłuższy niż 6 miesięcy sugerują taką diagnozę. Zaleca się regularne, ścisłe monitorowanie czynności wątroby. Nieprawidłowe wyniki badań klinicznych i laboratoryjnych zwykle ustępują po odstawieniu leczenia amiodaronem; donoszono jednak o przypadkach zakończonych zgonem.

Badania histologiczne mogą przypominać pseudoalkoholowe zapalenie wątroby, mogą być zmienne i obejmować marskość.

Pomimo, że w literaturze nie ma doniesień o nasileniu działań niepożądanych po alkoholu, należy poinformować pacjentów o ograniczaniu picia alkoholu podczas leczenia amiodaronem.

Zaburzenia układu nerwowego (patrz punkt 4.8)

Amiodaron może powodować czuciowo-ruchową obwodową neuropatię i (lub) miopatię. Oba te zaburzenia mogą być ciężkie. Ich ustąpienie występuje zwykle w ciągu kilku miesięcy po odstawieniu amiodaronu, jednak czasami może być niecałkowite.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (patrz punkt 4.8)

Wystąpienie duszności i nieproduktywnego kaszlu może być związane z toksycznym działaniem amiodaronu na płuca (zapalenie płuc z nadwrażliwości, pęcherzykowe/śródmiażdżowe zapalenie lub zwłóknienie płuc, zapalenie opłucnej, zarostowe zapalenie oskrzelików płucnych z zapaleniem płuc). Objawy mogą obejmować duszność (która może być ciężka i niezwiązana z chorobą serca), nieproduktywny kaszel i pogorszenie ogólnego stanu pacjenta (zmęczenie, utrata masy ciała i gorączka). Początek jest zazwyczaj powolny, jednak postęp choroby może być szybki. Podczas gdy większość przypadków występowała podczas długotrwałego leczenia, kilka z nich zanotowano wkrótce po rozpoczęciu leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów należy dokładnie zbadać, w tym poddać badaniu radiologicznemu klatki piersiowej. Jeśli podczas leczenia podejrzewa się toksyczne działanie na płuca, badania te należy powtórzyć wraz z dodatkowymi testami oceniającymi czynność płuc, a jeśli możliwe ocenić „transfer factor”. Pierwotne zmiany radiologiczne mogą być trudne do rozróżnienia od zatoru żył płucnych. Toksyczne działanie na płuca może być odwracalne (z zastosowaniem leczenia kortykosteroidami lub bez), jeżeli leczenie amiodaronem zostanie szybko zakończone. Objawy kliniczne często ustępują w ciągu kilku tygodni, natomiast poprawa zmian radiologicznych i czynności płuc postępuje wolniej. U niektórych pacjentów stan może ulec pogorszeniu, pomimo odstawienia amiodaronu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (patrz punkt 4.8)

Należy poinformować pacjentów o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne podczas leczenia i stosować środki chroniące przed światłem słonecznym podczas leczenia. Amiodaron powoduje nadwrażliwość na światło, która może utrzymywać się do kilku miesięcy od zaprzestania leczenia. Najczęściej występującymi objawami są: mrowienie, oparzenia i rumień, występujące na

powierzchni skóry, która poddana została działaniu promieni słonecznych, jednak obserwowano też wystąpienie reakcji fototoksycznych z wystąpieniem pęcherzy.

Ciężkie reakcje skórne

Należy natychmiast przerwać leczenie amiodaronem, jeśli podczas jego stosowania pojawią się reakcje skórne mogące wskazywać na wystąpienie zespołu Stevensa-Johnsona (ang. *SJS - Stevens-Johnson syndrome*) (postępująca wysypka z pęcherzami lub zmiany na błonach śluzowych, gorączka i bóle stawowe) lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (ang. *TEN - Toxic Epidermal Necrolysis*) (ciężka gwałtownie przebiegająca choroba objawiająca się pękającymi olbrzymimi pęcherzami podnaskórkowymi, rozległymi nadżerkami na skórze, spęłaniem dużych płatów naskórka oraz gorączką), pęcherzowego zapalenia skóry i reakcji polekowej z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS). Objawy te mogą zagrażać życiu pacjenta, a nawet prowadzić do zgonu.

Interakcje z innymi lekami (patrz punkt 4.5)

Jednoczesne stosowanie amiodaronu z następującymi lekami: leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanału wapniowego zmniejszające czynność serca (werapamil, diltiazem), leki przeczyszczające, które mogą powodować hipokaliemię, nie jest zalecane.

Produkt zawiera czerwień koszenilową, lak (E124), która może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

- Leki wywołujące zaburzenia rytmu serca typu *torsades de pointes* lub wydłużające odstęp QT
 - Leki wywołujące zaburzenia rytmu serca typu *torsades de pointes*.
Stosowanie amiodaronu wraz z innymi lekami mogącymi spowodować zaburzenia rytmu serca typu *torsades de pointes* jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3) w związku ze zwiększonym ryzykiem zaburzenia rytmu serca typu *torsades de pointes*; do tych leków należą:
 - leki przeciwaritmiczne z grupy Ia: chinidyna, dyzopiramid, prokainamid;
 - leki przeciwaritmiczne z grupy III: sotalol, bretylium, beprydyl;
 - erytromycyna (podawana dożylnie), kotrimoksazol lub pentamidyna (podawana w postaci wstrzykiwań);
 - leki przeciwpyschotyczne, takie jak: chlorpromazyna, tiorydazyna, flufenazyna, pimozyd, haloperydol, amisulpiryd, sertindol;
 - produkty litu i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, np. doksepina, maprotylina, amitryptylina;
 - niektóre leki przeciwhistaminowe: terfenadyna, astemizol, mizolastyna;
 - leki przeciwmalaryczne: chinina, chlorochina, meflochina, halofantryna;
 - winkamina;
 - cyzapryd;
 - moksyflokscyna.
 - Leki wydłużające odstęp QT
Jednoczesne podawanie amiodaronu z lekami o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT (np. klarytromycyna) musi być oparte na ostrożnej ocenie ryzyka i korzyści dla każdego pacjenta, ponieważ może wzrosnąć ryzyko zaburzeń rytmu serca typu *torsades de pointes*. Pacjenta należy monitorować pod kątem wydłużenia odstępu QT.

Należy unikać stosowania fluorochinolonów w przypadku pacjentów przyjmujących amiodaron (jednoczesne stosowanie z moksyflokscyną jest przeciwwskazane).

- Leki zwalniające rytm pracy serca lub wywołujące zaburzenia automatyzmu lub przewodzenia serca. Nie zaleca się jednoczesnego stosowania amiodaronu z tymi lekami.

Leki beta-adrenolityczne oraz niektórzy antagoniści wapnia (werapamil, diltiazem) mogą spowodować zaburzenia automatyzmu węzła (znaczna bradykardia) i zaburzać przewodzenie.

- Leki mogące wywołać hipokaliemię
 - Nie zaleca się jednoczesnego stosowania amiodaronu z drażniącymi lekami przeczyszczającymi wywołującymi hipokaliemię, gdyż jednoczesne stosowanie zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsades de pointes*; inne leki przeczyszczające mogą być stosowane.
 - Należy zachować ostrożność podczas stosowania amiodaronu z następującymi lekami mogącymi wywołać hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię:
 - lekami moczopędnymi,
 - kortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo,
 - tetrakozaktydem,
 - amfoterycyną B podawaną dożylnie.

Nie należy dopuszczać do rozwoju hipokaliemii oraz wyrównać istniejącą hipokaliemię. Należy monitorować odstęp QT. W przypadku wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes* nie należy stosować leków przeciwaritmicznych; należy założyć stymulator oraz można podać dożylnie magnez.

- Leki stosowane w znieczuleniu ogólnym
Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu oraz pacjentów otrzymujących duże dawki tlenu.
U pacjentów leczonych amiodaronem, u których planowana jest narkoza, istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak oporna na atropinę bradykardia, niedociśnienie, zaburzenia przewodzenia i zmniejszenie pojemności minutowej serca.

Obserwowano kilka bardzo rzadkich przypadków ciężkich zaburzeń oddechowych (zespół ostrej niewydolności oddechowej u dorosłych), czasami kończących się zgonem, występujących zwykle tuż po zakończeniu zabiegu operacyjnego. Może być to związane z interakcją z tlenem podawanym w dużym stężeniu. Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa o stosowaniu amiodaronu.

Wpływ amiodaronu na inne produkty lecznicze

Amiodaron i (lub) jego metabolit, desetylamiodaron, hamują CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 oraz glikoproteiny P i mogą zwiększać ekspozycję na ich substraty. Z powodu długiego okresu półtrwania amiodaronu, interakcje mogą występować nawet po kilku miesiącach od zakończenia leczenia amiodaronem.

- Substraty glikoproteiny P
Amiodaron jest inhibitorem glikoproteiny P. Przypuszcza się, że jednoczesne stosowanie amiodaronu z substratami glikoproteiny P zwiększa ekspozycję organizmu pacjenta na ich działanie.
 - Glikozydy naparstnicy
Mogą pojawić się zaburzenia czynności węzła zatokowego, automatyzmu (nadmierna bradykardia) oraz przewodzenia przedsionkowo-komorowego (działanie synergistyczne); dodatkowo możliwy jest wzrost stężenia digoksyny w osoczu ze względu na spadek klirensu digoksyny.
Należy monitorować EKG oraz stężenie digoksyny w osoczu. Pacjenta należy obserwować pod kątem klinicznych objawów toksyczności glikozydów naparstnicy. Może być konieczne dostosowanie dawki glikozydów naparstnicy.
 - Dabigatran
Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu z dabigatranem ze względu na ryzyko krwawienia. Może być konieczne dostosowanie dawki dabigatranu.
- Substraty CYP 2C9
Amiodaron zwiększa stężenie w osoczu substratów CYP 2C9, takich jak warfaryna lub fenytoina przez hamowanie cytochromu CYP 2C9.
 - Warfaryna

Połączenie warfaryny i amiodaronu może nasilać działanie doustnego leku przeciwzakrzepowego, stąd ryzyko krwawienia. Konieczne jest regularne monitorowanie czasu protrombinowego (międzynarodowy współczynnik znormalizowany - INR), aby dostosować dawki doustnych leków przeciwzakrzepowych, zarówno podczas, jak i po zakończeniu leczenia amiodaronem.

- Fenytoina

Połączenie fenytoiny i amiodaronu może prowadzić do przedawkowania fenytoiny wywołującego objawy neurologiczne. Należy prowadzić ścisłą obserwację pacjenta i natychmiast po wystąpieniu objawów przedawkowania (objawy neurologiczne) zmniejszyć dawkę fenytoiny i oznaczyć jej stężenie w osoczu.

• Substraty CYP P450 3A4

Jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych przez cytochrom CYP3A4 i amiodaronu, inhibitora CYP 3A4, może powodować zwiększenie stężenia tych leków w surowicy i zwiększenia ich toksycznego działania.

- Cyklosporyna

Jednoczesne stosowanie z amiodaronem może powodować dwukrotne zwiększenie stężenia cyklosporyny w osoczu. Należy dostosować dawkę cyklosporyny.

- Statyny metabolizowane przez CYP 3A4 np. symwastatyna, atorwastatyna, lowastatyna (zwiększone ryzyko wystąpienia działania toksycznego na układ mięśniowy). Zaleca się podawanie z amiodaronem statyn niemetabolizowanych przez CYP3A4.

- Inne leki metabolizowane przez CYP 3A4: lidokaina, syrolimus, takrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamina, ergotamina, kolchicina.

• Substraty CYP 2D6

- Flekainid

Jednoczesne stosowanie amiodaronu i flekainidu może powodować zwiększenie stężenia flekainidu w osoczu na skutek hamowania cytochromu CYP 2D6. Dlatego należy dostosować dawkowanie flekainidu.

Wpływ innych produktów na amiodaron

Inhibitory CYP 3A4 oraz CYP 2C8 mogą potencjalnie hamować metabolizm amiodaronu i zwiększać ekspozycję na niego.

Zaleca się unikania inhibitorów CYP 3A4 podczas leczenia amiodaronem.

Sok grejpfrutowy hamuje cytochrom P450 3A4 i może zwiększać stężenie amiodaronu w osoczu. Należy unikać spożywania soku grejpfrutowego podczas doustnego stosowania amiodaronu.

Inne interakcje leków z amiodaronem (patrz punkt 4.4)

Jednoczesne stosowanie amiodaronu z sofosbuwirem może prowadzić do ciężkiej objawowej bradykardii. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania, zaleca się monitorowanie czynności serca (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ze względu na wpływ amiodaronu na tarczycę płodu stosowanie produktu w okresie ciąży jest przeciwwskazane.

Jeśli ze względu na długi okres półtrwania rozważa się zakończenie leczenia amiodaronem przed planowaną ciążą, należy ocenić realne zagrożenie nawrotem arytmii zagrażającej życiu w odniesieniu do nieznanych, możliwych zagrożeń dla płodu.

Karmienie piersią

Amiodaron przenika do mleka kobiecego w znaczących ilościach, stosowanie produktu w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu amiodaronu na płodność u ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Opacorden może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, ze względu na możliwość występowania działań niepożądanych w postaci zaburzeń widzenia.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane są wymienione na podstawie klasyfikacji układów i narządów oraz przy użyciu następującej konwencji: bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$, rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$, bardzo rzadko $< 1/10\ 000$, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna, trombocytopenia.

Częstość nieznana: neutropenia, agranulocytoza.

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckiego), reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny.

Zaburzenia endokrynologiczne (patrz punkt 4.4)

Często: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy (czasem zakończona zgonem).

Bardzo rzadko: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH).

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Częstość nieznana: zmniejszenie łaknienia.

Zaburzenia psychiczne

Często: zmniejszone libido.

Częstość nieznana: majaczenie (w tym splątanie), omamy.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: drżenia pochodzenia pozapiramidowego (przemijające po zmniejszeniu dawki lub odstawieniu amiodaronu), koszmary senne, zaburzenia snu.

Niezbyt często: czuciowo-ruchowa obwodowa neuropatia i (lub) miopatia, zwykle przemijające po zakończeniu leczenia amiodaronem (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: ataksja mózdkowa, nieznaczne zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego (rzekomy guz mózgu), bóle głowy, zawroty głowy.

Częstość nieznana: parkinsonizm, zaburzenia węchu.

Zaburzenia oka

Bardzo często: mikrozłogi w rogówce, tworzące się tuż pod źrenicą. Może im towarzyszyć widzenie kolorowej otoczki przedmiotów podczas patrzenia w ostrym świetle lub niewyraźne widzenie.

Bardzo rzadko: neuropatia i (lub) zapalenie nerwu wzrokowego, które może powodować ślepotę (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia serca

Często: bradykardia, zazwyczaj umiarkowana i zależna od dawki leku.

Niezbyt często: wystąpienie lub nasilenie zaburzeń rytmu serca, czasami z zatrzymaniem czynności serca (patrz punkty 4.4 i 4.5), zaburzenia przewodzenia w mięśniu sercowym (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy różnego stopnia) (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: znaczna bradykardia lub zatrzymanie czynności węzła zatokowego u pacjentów z zaburzeniem czynności węzła zatokowego i (lub) u pacjentów w podeszłym wieku.

Częstość nieznana: zaburzenia rytmu typu *torsades de pointes*.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo rzadko: zapalenie naczyń.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: toksyczne uszkodzenie tkanki płucnej (alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, pęcherzykowe/śródmiaższowe zapalenie płuc lub zwłóknienie płuc, zapalenie opłucnej, zarostowe zapalenie oskrzelików płucnych z zapaleniem płuc), czasami zakończone zgonem (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową i zwłaszcza u pacjentów z astmą oskrzelową, zespołem ostrej niewydolności oddechowej, czasami zakończonych zgonem, zwłaszcza bezpośrednio po zabiegu operacyjnym (możliwa interakcja z tlenem w dużym stężeniu) (patrz punkty 4.4 i 4.5).

Częstość nieznana: krwotok płucny.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, zaburzenia smaku) zwykle występujące podczas stosowania dawki nasycającej i ustępujące po zmniejszeniu dawki amiodaronu.

Często: zaparcie.

Niezbędnie często: suchość w ustach.

Częstość nieznana: zapalenie trzustki (ostre).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4)

Bardzo często: izolowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, które jest zwykle umiarkowanie nasilone (1,5-3 razy powyżej zakresu wartości prawidłowych), występujące na początku leczenia. Te nieprawidłowości mogą powrócić do wartości prawidłowych po zmniejszeniu dawki leku lub samoistnie.

Często: ostre zaburzenia czynności wątroby z towarzyszącą dużą aktywnością aminotransferaz w surowicy i (lub) żółtaczką, w tym niewydolność wątroby, które mogą być czasami zakończone zgonem.

Bardzo rzadko: przewlekłe choroby wątroby (pseudoalkoholowe zapalenie wątroby, marskość wątroby), czasami śmiertelne.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: nadwrażliwość na światło (patrz punkt 4.4).

Często: wyprysk, ciemnoszare lub niebieskawe zabarwienie skóry podczas długotrwałego stosowania dużych dawek amiodaronu, które ustępuje powoli po zakończeniu leczenia amiodaronem.

Bardzo rzadko: rumień podczas zabiegu radioterapii, wysypki skórne, zwykle niespecyficzne, złuszczone zapalenie skóry, łysienie.

Częstość nieznana: pokrzywka, ciężkie reakcje skórne, jak toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (TEN), zespół Stevensa-Johnsona (SJS), pęcherzowe zapalenie skóry, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS).

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: zapalenie najądrza, impotencja.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Częstość nieznana: ziarniniak, zahamowanie czynności szpiku.

Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania

Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych,
Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Informacja dotycząca przedawkowania amiodaronu po podaniu doustnym jest ograniczona. Odnotowano kilka przypadków wystąpienia bradykardii zatokowej, bloku serca, napadów tachykardii komorowej, zaburzeń rytmu typu *torsades de pointes*, niewydolności krążeniowej i uszkodzenia wątroby.

W przypadku przedawkowania leczenie powinno być objawowe. W celu zmniejszenia wchłaniania można zastosować płukanie żołądka. Pacjenci z zaburzeniami rytmu serca powinni być szczególnie dokładnie monitorowani. W przypadku wystąpienia bradykardii można podać leki β -adrenergiczne lub glukagon.

Mogą również wystąpić ustępujące samoistnie napady częstoskurczu komorowego. Biorąc pod uwagę farmakokinetykę amiodaronu, zaleca się odpowiednie i przedłużone monitorowanie stanu pacjenta, zwłaszcza jego parametrów kardiologicznych.

Zarówno w przypadku amiodaronu, jak i jego metabolitów, dializa jest nieskuteczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwyrtmiczne klasy III, kod ATC: C01BD01

Amiodaron jest lekiem przeciwyrtmicznym należącym do klasy III wg Vaughan-Williamsa. Przedłuża czas trwania potencjału błonowego wszystkich komórek mięśnia sercowego, przedłuża okres refrakcji i niekompetycyjnie blokuje receptory α - i β -adrenergiczne. Amiodaron działa podobnie do leków przeciwyrtmicznych klasy I poprzez blokowanie nieaktywne kanałów sodowych. Z drugiej strony blokowanie kanałów potasowych jest typowe dla klasy III leków przeciwyrtmicznych. Okres refrakcji jest wydłużony we wszystkich tkankach serca. Amiodaron hamuje przewodzenie w przedsionkach i węzle przedsionkowo-komorowym. W wyniku jego działania zmniejsza się częstotliwość akcji serca, wydłuża się odcinek PR i QT, następuje spłaszczenie fali T, pojawia się odcinek U, zmieniać może się kształt załamka T.

Amiodaron rozszerza naczynia wieńcowe i zmniejsza opory naczyń obwodowych. Jednakże długie stosowanie amiodaronu nie wpływa znacząco na hemodynamikę. Amiodaron podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg masy ciała ma słabe działanie inotropowe ujemne. To działanie rzadko jest przyczyną przerwania leczenia u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca.

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży.

W opublikowanych badaniach przeprowadzonych na grupie 1118 pacjentów pediatrycznych z różnego typu zaburzeniami rytmu serca oceniono bezpieczeństwo stosowania amiodaronu. W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów pediatrycznych zastosowano następujące dawki:

podanie doustne:

- dawka nasycająca: 10 do 20 mg/kg mc. na dobę przez 7 do 10 dni (lub 500 mg/m² na dobę, jeśli przeliczano na m²),

- dawka podtrzymująca: stosowano najmniejszą dawkę skuteczną; w zależności od indywidualnej odpowiedzi pacjenta stosowano dawki w zakresie od 5 do 10 mg/kg mc. na dobę (lub 250 mg/m² na dobę, jeśli przeliczano na m²).

podanie dożylnie:

- dawka nasycająca: 5 mg/kg masy ciała przez 20 minut do 2 godzin,
- dawka podtrzymująca: 10 do 15 mg/kg mc. na dobę przez kilka godzin do kilku dni.

W razie konieczności można jednocześnie rozpocząć leczenie doustne stosując zwykłą dawkę nasycającą.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność amiodaronu po podaniu doustnym wynosi około 35 do 55%. Jest to wynikiem powolnego i częściowego wchłaniania z przewodu pokarmowego. Ilość wchłanianego leku może różnić się u poszczególnych osób, czego przyczyną jest znaczący efekt pierwszego przejścia.

Dystrybucja

Amiodaron wiąże się z białkami osocza w 97% i w znacznym stopniu jest kumulowany w tkance tłuszczowej i mięśniowej. Stosunek stężenia amiodaronu w komórkach mięśniowych do stężenia w surowicy krwi jest większy niż 20:1, a dla tkanki tłuszczowej wynosi 300:1.

Metabolizm

Amiodaron jest metabolizowany w wątrobie do aktywnego metabolitu - desetyloamiodaronu (DEA), który w jeszcze większym stopniu odkłada się w tkankach. Badania na zwierzętach wykazały, że metabolit ten wykazuje podobny efekt farmakologiczny jak amiodaron.

Stężenie leku u pacjentów leczonych amiodaronem przez wiele lat, po odstawieniu leku zmniejsza się przez wiele tygodni lub miesięcy.

Według danych literaturowych stężenie terapeutyczne amiodaronu wynosi 0,5-2,0 µg/ml.

Ze względu na kumulację w tkankach, na początku leczenia podaje się dawki nasycające.

Eliminacja

Amiodaron jest usuwany głównie na drodze metabolizmu wątrobowego, gdzie jest rozkładany do DEA, i wydalany z żółcią. W nieistotnym stopniu amiodaron i jego metabolit wydalane są z moczem. Czynność nerek nie wpływa na wydalanie amiodaronu. Usuwanie amiodaronu z organizmu przebiega dwufazowo. W pierwszym etapie następuje eliminacja z tkanek o dużym przepływie krwi (stężenie amiodaronu w surowicy zmniejsza się o połowę w ciągu 2,5 do 10 dni). Dalsza eliminacja przebiega znacznie wolniej (26-107 dni), co jest związane z uwalnianiem amiodaronu ze słabo ukrwionych tkanek takich jak tkanka tłuszczowa.

Okres półtrwania amiodaronu po podaniu doustnym wynosi 14 do 30 dni a jego metabolitu około 61 dni.

Amiodaron i jego metabolit przenikają przez barierę łożyskową w 10 do 15%, są również wydzielane do mleka matki.

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży.

W nielicznie opublikowanych, dostępnych danych dotyczących stosowania amiodaronu u dzieci, nie stwierdzono różnic w porównaniu z dorosłymi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trakcie 2-letnich badań karcynogenności amiodaronu przeprowadzonych na szczurach, zaobserwowano zwiększenie, na poziomie wartości istotnych klinicznie, występowania nowotworów pęcherzykowych tarczycy (gruczolaków i (lub) raka) u obu płci. Ponieważ wyniki badań mutagenności były ujemne, wnioskuje się, iż mechanizm epigenetyczny, bardziej niż genotoksyczny, odpowiada za powstawanie tego typu nowotworu. U myszy nie zaobserwowano występowania nowotworów, jednak stwierdzono, zależny od dawki, przerost pęcherzyków tarczycy. Takie działania na tarczycę u szczurów i myszy są najprawdopodobniej spowodowane wpływem amiodaronu na syntezę i (lub) uwalnianie hormonów tarczycy. Znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest niewielkie.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Skrobia ziemniaczana

Żelatyna

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Hypromeloza

Makrogol 6000

Czerwień koszenilowa, lak (E124)

Talk

Glikol propylenowy

Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC/PVDC w tekturowym pudełku.

60 tabletek

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.

ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0868

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.11.1989 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.08.2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**