

2013 -08- 19

gku

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Opacorden, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletka zawiera 200 mg amiodaronu chlorowodorku (*Amiodaroni hydrochloridum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: czerwień koszenilowa, lak (E 124).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki barwy różowej, okrągłe, obustronnie wypukłe.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Zaburzenia rytmu w przebiegu zespołu Wolff'a-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 należy dopasować do indywidualnych potrzeb pacjenta i terapeutycznej odpowiedzi na leczenie.

Dawka nasycająca:

Zwykle stosuje się dawkę nasycającą 200 mg (1 tabletka) 3 razy na dobę przez tydzień.

Dawka podtrzymująca:

Należy stosować zawsze minimalną skuteczną dawkę (umożliwiającą kontrolowanie zaburzeń rytmu).
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

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania u dzieci. Dlatego nie zaleca się stosowania leku u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Podobnie jak w przypadku wszystkich pacjentów należy stosować minimalną 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.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Choroby tarczycy, także w przeszłości. Przed leczeniem amiodaronem należy wykonać badania czynności tarczycy.

Nadwrażliwość na jod, ponieważ 1 tabletka produktu Opacorden 200 mg zawiera 75 mg jodu.

bradykardia zatokowa, blok zatokowo-przedsionkowy, zespół chorego węzła zatokowego, z wyjątkiem osób z wszczepionym stymulatorem (ryzyko zahamowania czynności węzła).

Stosowanie u osób z blokiem przedsionkowo-komorowym II° lub III°, z wyjątkiem osób z wszczepionym stymulatorem.

Stosowanie amiodaronu jednocześnie z produktami, które wydłużają odcinek QT i mogą wywołać *torsades de pointes*.

Ciąża i okres karmienia piersią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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 powinno być prowadzone przez doświadczonego lekarza, 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 poważne działania niepożądane dotyczące oka, serca, płuc, wątroby, tarczycy, skóry i obwodowego układu nerwowego (patrz rozdział 4.8). Ponieważ działania te mogą mieć odległy charakter, pacjentów leczonych długotrwale należy kontrolować. Działania niepożądane są zależne od dawki, dlatego należy stosować najmniejsze skuteczne dawki.

Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa o przyjmowaniu przez pacjenta amiodaronu (patrz punkty 4.5 i 4.8).

U pacjentów po operacjach pomostów naczyniowych (by-pass) stosujących amiodaron może rozwinąć się niedociśnienie.

U pacjentów po przebytych zabiegach chirurgicznych, stosujących amiodaron obserwowano zespół ostrej niewydolności oddechowej.

Zaburzenia układu krążenia (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 wszczepienie rozrusznika.

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 punkt 4.5 i 4.8).

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

Amiodaron może podnosić próg defibrylacji i (lub) próg stymulacji u pacjentów z wszczepionym kardiowerter-defibrylatorem lub rozrusznikiem 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 z występowaniem w przeszłości zaburzeń 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 osób 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 T_3 , wolna T_4 i $usTSH$) pozostają wiarygodne.

Amiodaron hamuje przekształcanie lewotyroksyny (T_4) do trójiodotyroniny (T_3) na obwodzie i może niekiedy powodować zmiany biochemiczne u pacjentów z prawidłową czynnością tarczycy (wzrost aktywności wolnej T_4 w surowicy; aktywność wolnej T_3 jest nieznacznie obniżona, a nawet na prawidłowym poziomie). W takich przypadkach nie ma powodu 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 T_3 i T_4 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, dusznica, zastoinowa niewydolność serca powinny zwrócić uwagę lekarza.

Diagnoza jest oparta na zmniejszeniu aktywności w surowicy $uTSH$, zwiększeniu aktywności T_3 i zmniejszeniu odpowiedzi TSH na TRH . Może wystąpić także zwiększenie aktywności rT_3 .

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 śmiertelnych.

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 odstawienia amiodaronu z powodu możliwości rozwoju ślepoty. Zaleca się również wykonywanie raz w roku badania okulistycznego, 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 prawidłowe wartości). Te nieprawidłowości mogą ustąpić po zmniejszeniu dawki amiodaronu lub niekiedy spontanicznie.

Bardzo rzadko mogą wystąpić ostre zaburzenia wątroby z podwyższoną aktywnością transaminaz w surowicy i (lub) żółtaczką; w takich przypadkach leczenie należy przerwać.

Istnieją doniesienia o występowaniu przewlekłych chorób wątroby. Postawienie diagnozy powinno sugerować wystąpienie nieprawidłowych wyników w testach wątrobowych, które mogą mieć niewielkie nasilenie (zwiększenie aktywności aminotransferaz 1,5 do 5 razy ponad prawidłowe wartości) lub objawów klinicznych (możliwe powiększenie wątroby) podczas leczenia dłużej niż 6 miesięcy. Dlatego zaleca się rutynowe wykonywanie testów czynności wątroby. Te nieprawidłowości zwykle ustępują po odstawieniu amiodaronu; zgłaszano jednak przypadki zgonów. Badania histologiczne mogą przypominać pseudoalkoholowe zapalenie wątroby, mogą być jednak zmienne i obejmować marskość.

Pomimo, że w literaturze nie ma doniesień o nasileniu działania 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. Chociaż 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 / śródmiąższowe zapalenie lub zwłóknienie płuc, zapalenie opłucnej, zarostowe zapalenie oskrzelików płucnych z zapaleniem płuc). Objawy mogą obejmować duszność (która może być ciężka i nie związana 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 i 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 terapii kortykosteroidami lub bez), jeżeli terapia amiodaronem zostanie szybko zakończona. 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 oraz stosowania środków chroniących przed światłem słonecznym w czasie terapii.

Amiodaron powoduje nadwrażliwość na światło, która może utrzymywać się przez kilka miesięcy od zaprzestania leczenia.

Najczęściej występującymi objawami są: mrowienie, oparzenia i rumień na powierzchni skóry, która poddana została działaniu promieni słonecznych, jednak niekiedy mogą wystąpić reakcje fototoksyczne z wystąpieniem pęcherzy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niektóre z ważniejszych leków, które wchodzą w interakcje z amiodaronem to: warfaryna, digoksyna, fenytoina i niektóre leki wydłużające odcinek QT.

Amiodaron zwiększa stężenie doustnych leków przeciwzakrzepowych w osoczu (warfaryna) i fenytoiny poprzez hamowanie CYP2C9. Dawki warfaryny należy odpowiednio zmniejszyć. Zaleca się częstsze kontrolowanie czasu protrombinowego zarówno podczas, jak i po zakończeniu leczenia amiodaronem. W razie wystąpienia objawów przedawkowania należy zmniejszyć dawki fenytoiny i badać stężenia w osoczu.

Podawanie amiodaronu u pacjentów dotychczas leczonych digoksyną spowoduje zwiększenie digoksyny w osoczu i nasilenie objawów związanych z wysokim stężeniem digoksyny. Zaleca się monitorowanie EKG oraz czynności biologicznych oraz zmniejszenie dawki digoksyny o połowę. Synergistyczne działanie na częstość pracy serca i przewodzenie przedsionkowo-komorowe jest również możliwe.

Ze względu na zwiększone ryzyko *torsades de pointes* przeciwwskazana jest terapia skojarzona z następującymi lekami, które wydłużają odcinek QT (patrz punkt 4.3):

Lekami przeciwwarystycznymi klasy Ia, jak np. chinidyna, prokainamid, disopiramid;

Lekami przeciwwarystycznymi klasy III, jak np. sotalol, bretylium;

Dożylnie podaną erytromycyną, kotrimoksazolem lub pentamidyną;

Niektórymi lekami przeciwpsychotycznymi (chloropromazyną, tiorydazyną, flufenazyną, pimozydem, haloperydolem, amisulpirydem i sertindolem);

Preparatami litu i trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi, np. doksepiną, maprotyliną, amitryptyliną;

Niektórymi lekami przeciwhistaminowymi (terfenadyną, astemizolem, mizolastyną);

Lekami przeciwmalarycznymi (chininą, meflochiną, chlorochiną, halofantryną);

Moksyflokscyną.

Fluorochinolony

Istnieją rzadkie doniesienia opisujące przypadki wydłużenia segmentu QT z, lub bez *torsades de pointes*, po zastosowaniu amiodaronu z fluorochinolonomi. Należy unikać stosowania amiodaronu z fluorochinolonomi (jednoczesne stosowanie z moksyflokscyną jest przeciwwskazane, patrz wyżej).

Nie zaleca się łączenia z następującymi lekami:

Blokerami receptorów β -adrenergicznych oraz blokerami kanałów wapniowych (werapamil, diltiazem); może nasilić się działanie chronotropowe ujemne i zmniejszyć przewodzenie; Stymulującymi lekami przeczyszczającymi, które powodują hipokaliemię i tym samym zwiększają ryzyko *torsades de pointes*; należy stosować inne rodzaje leków przeczyszczających.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie inne leki, które mogą powodować hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię, np.: leki moczopędne, kortykosteroidy podawane systemowo, tetrakozaktyd i podawana dożylnie amfoterycyna.

W przypadku hipokaliemii, należy podjąć działania do jej wyrównania oraz monitorować odcinek QT. W przypadku *torsades de pointes* nie należy podawać leków przeciwarrytmicznych; należy założyć stymulator oraz można podać dożylnie magnez.

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 zaburzenia pracy serca.

U pacjentów stosujących amiodaron obserwowano toksyczne objawy po podaniu dużych dawek tlenu.

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

Leki metabolizowane przez cytochrom P450 3A4

Jeśli z amiodaronem podawane są jednocześnie inhibitory P450 3A4, może wystąpić zwiększenie ich stężenia w osoczu i toksyczności.

Cyklosporyna: stężenie cyklosporyny może się zwiększyć 2-krotnie podczas jednoczesnego stosowania. Może być konieczne zmniejszenie dawki cyklosporyny w celu utrzymania stężenia na poziomie terapeutycznym.

Statyny: podczas jednoczesnego stosowania statyn metabolizowanych przez CYP 3A4 takich jak symwastatyna, atorwastatyna i lowastatyna zwiększa się ryzyko toksycznego wpływu na mięśnie.

Podczas stosowania z amiodaronem, zaleca się stosowanie statyn nie metabolizowanych przez CYP 3A4. Stosowanie symwastatyny, szczególnie w dawkach większych niż 20 mg na dobę z amiodaronem, było związane z występowaniem miopatii/rabdomiolizy.

Inne leki metabolizowane z udziałem cytochromu P450 3A4, np.: lidokaina, takrolimus, sylденаfil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamina, ergotamina.

Flekainid

Jednoczesne stosowanie amiodaronu i flekainidu może powodować zwiększenie stężenia flekainidu we krwi na skutek hamowania cytochromu CYP 2D6. Dlatego zaleca się zmniejszenie dawki flekainidu o 50% i obserwowanie pacjenta pod względem działań niepożądanych. Zaleca się monitorowanie stężenia flekainidu w osoczu.

Interakcje z substratami innych izoenzymów CYP450

Badania *in vitro* wskazują, że amiodaron poprzez swoje główne metabolity może hamować CYP 1A2, CYP 2C19 i CYP 2D6. Można spodziewać się, że amiodaron zwiększy stężenie innych leków, których metabolizm jest zależny od CYP 1A2, CYP 2C19 i CYP 2D6.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Stosowanie produktu Opacorden jest przeciwwskazane w okresie ciąży, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne.

Amiodaron podawany kobietom w ciąży może powodować uszkodzenia płodu. Mimo, że amiodaron jest rzadko stosowany u kobiet w ciąży, odnotowano przypadki wrodzonego wola, niedoczynności i nadczynności tarczycy. Jeśli lek w wyjątkowych przypadkach jest podawany kobietom w ciąży, lub

pacjentka podczas leczenia amiodaronem zajdzie w ciążę, należy ją poinformować o możliwym ryzyku uszkodzenia płodu.

Amiodaron przenika do mleka w znaczących ilościach i związku z tym jest przeciwwskazany podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wystąpiły u $\frac{3}{4}$ pacjentów z arytmia komorową leczonych amiodaronem.

Najcięższe działania niepożądane obserwowano ze strony płuc. Niebezpieczna komplikacja w postaci śródmiąższowego zapalenia płuc występowała u 10% do 17% pacjentów z arytmia otrzymujących 400 mg leku na dobę. Śmiertelność z powodu tego działania niepożądanego wyniosła 10%.

Obserwowano pogorszenie arytmii oraz rzadziej ciężką żółtaczkę.

Opisane objawy zazwyczaj ustępowały po zmniejszeniu dawki leku lub po zaprzestaniu leczenia.

Objawy neurologiczne występujące bardzo często (u 20% do 40% pacjentów) obejmowały: zmęczenie, drżenie, mimowolne ruchy, zaburzenia koordynacji i chodu, neuropatię obwodową.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym ze strony przewodu pokarmowego (22%) są nudności, wymioty, zaparcia, utrata apetytu. Objawy te są zazwyczaj odwracalne i ustępują po zmniejszeniu dawki.

Prawie u wszystkich pacjentów leczonych amiodaronem, zwłaszcza przez okres powyżej 6 miesięcy, amiodaron i jego metabolity gromadzą się w rogówce oka, co jednak nie powoduje żadnych patologicznych objawów. U niewielkiej liczby pacjentów mogą wystąpić inne objawy ze strony oka: widzenie tęczowej obwódki wokół źródła światła, fotofobia i suchość oka. Zaburzenia te występują rzadko i nie wymagają przerwania leczenia.

Objawy dermatologiczne występują u około 15% pacjentów. Najczęściej występuje nadwrażliwość na światło. Po dłuższej ekspozycji na światło skóra może zmienić kolor na niebiesko-szary.

Obserwowano występowanie pogorszenia arytmii, zastoinową niewydolność serca (3%) i bradykardię.

Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco:

- 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 ($< 1/10\ 000$)
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych (w obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem):

Badania diagnostyczne

Bardzo rzadko: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi

Zaburzenia serca

Często: zależna od dawki, umiarkowana bradykardia, zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia czynności węzła zatokowego

Niezbyt często: arytmia, niekiedy z następującym zatrzymaniem akcji serca, zaburzenia przewodzenia (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy o różnym stopniu zaawansowania)

Rzadko: niedociśnienie

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: zaburzenia krzepnięcia

Bardzo rzadko: małopłytkowość, niedokrwistość hemolityczna i aplastyczna

Istnieją sporadyczne doniesienia o występowaniu ziarniaka szpiku kostnego u pacjentów przyjmujących amiodaron. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

Zaburzenia układu immunologicznego

Nieznana: obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia endokrynologiczne

Często: niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, czasami kończące się zgonem

Bardzo rzadko: zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: utrata apetytu, anoreksja

Zaburzenia psychiczne

Często: obniżone libido, bezsenność

Zaburzenia układu nerwowego

Często: drżenie ustępujące zazwyczaj po zmniejszeniu dawki bądź odstawieniu leku, koszmary senne, zaburzenia snu

Niezbyt często: neuropatie obwodowe i (lub) miopatie, ustępujące zazwyczaj po odstawieniu leku (patrz punkt 4.4), parestezje, zaburzenia smaku i powonienia, nadmierne ślinienie

Bardzo rzadko: ataksja mózdkowa ustępująca zazwyczaj po zmniejszeniu dawki bądź odstawieniu leku, mimowolne ruchy, brak koordynacji, zaburzenia chodu, łagodne nadciśnienie śródczaszkowe (rzekomy guz mózgu), bóle i zawroty głowy

Zaburzenia oka

Bardzo często: złogi metabolitów w rogówce poniżej źrenicy dostrzegalne z badania z użyciem lampy szczelinowej, którym mogą towarzyszyć widzenie tęczowej obwódki wokół źródła światła, fotofobia, niewyraźne widzenie. Objawy te mają zwykle łagodny charakter i nie wymagają przerwania leczenia.

Bardzo rzadko: zapalenie nerwu wzrokowego niekiedy mogące prowadzić do utraty wzroku

Zaburzenia naczyniowe

Często: zaczerwienienie twarzy

Bardzo rzadko: zapalenie naczyń

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

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

Bardzo rzadko: skurcz oskrzeli u pacjentów z ciężkim zaburzeniem oddychania oraz u pacjentów astmatycznych, zabiegi chirurgiczne (możliwe interakcje z tlenem w wysokich stężeniach)

Nieznana: krwotoki z płuc, nacieki płucne powiązane z toksycznym działaniem na płuca

Zaburzenia żołądka i jelit

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

Często: zaparcia, bóle brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: zmiany parametrów czynnościowych wątroby (zwiększenie stężenia transaminaz wątrobowych od 1,5 do 3 razy), niespecyficzne zaburzenia wątroby, ustępujące spontanicznie lub po zmniejszeniu dawki

Często: choroby wątroby o ostrym charakterze, przebiegające ze znacznym zwiększeniem stężenia transaminaz wątrobowych oraz żółtaczką, w tym niewydolność wątroby, czasami kończąca się zgonem

Bardzo rzadko: przewlekłe choroby wątroby (pseudoalkoholowe zapalenie wątroby, marskość wątroby) czasami kończące się zgonem

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: nadwrażliwość na światło

Często: niebiesko-szare zabarwienie skóry poddanej działaniu promieni słonecznych, głównie okolic twarzy w przypadkach długotrwałego stosowania amiodaronu w wysokich dawkach, ustępujące stopniowo po zakończeniu leczenia

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

Nieznana: pokrzywka

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: zapalenia najądrza, impotencja

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: ogólny dyskomfort, zmęczenie, obrzęk

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
{aktualny adres, nr telefonu i faksu ww. Departamentu}
e-mail: adr@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Informacja dotycząca przedawkowania amiodaronu po podaniu doustnym jest ograniczona.

Odnotowano kilka przypadków wystąpienia bradykardii zatokowej, bloku serca, napadów tachykardii komorowej, *torsades de pointes*, niewydolności krążeniowej i uszkodzenia wątroby.

Leczenie: 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 wszczepić rozrusznik.

Niedociśnienie należy leczyć stosując leki o działaniu izotropowym ujemnym lub o działaniu wazopresyjnym.

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 przeciwartymiczne klasy III; kod ATC: C 01 B D01

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 węźle 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.

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 $\mu\text{g/ml}$.

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

Wydalanie

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.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Amiodaron podawany szczurom w dawce 200 mg/kg mc./dobę (dawka 18-krotnie wyższa od dawki podtrzymującej stosowanej u ludzi) działał embriotoksycznie.

Podobny efekt obserwowano u myszy różnych szczepów po podaniu dawki 5 mg/kg mc./dobę (około połowy podtrzymującej dawki maksymalnej stosowanej u ludzi) i większej. Wyniki te nie zostały potwierdzone u innych szczepów myszy ani u królików, którym podawano dawkę 100 mg/kg mc./dobę (9-krotność maksymalnej dawki podtrzymującej stosowanej u ludzi).

Stwierdzono, że amiodaron w dawce 90 mg/kg mc./dobę obniża płodność u samic i samców szczurów (8-krotność maksymalnej dawki podtrzymującej stosowanej u ludzi).

Amiodaron powoduje znaczący statystycznie, zależny od dawki, wzrost częstości występowania raka gruczołu tarczowego u myszy.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia ziemniaczana

Żelatyna

Talk

Krzemionka koloidalna bezwodna

Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Hypromeloza

Makrogol 6000

Czerwień koszenilowa, lak (E 124)

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 z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

60 tabletek.

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

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA

ul. Pelplińska 19

83-200 Starogard Gdański

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/0868

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

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

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.09.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2013 -08- 2 8