

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CORDARONE; 200 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki zawiera 200 mg amiodaronu chlorowodorku (*Amiodaroni hydrochloridum*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 tabletki zawiera 71 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

Tabletki koloru białego z rowkiem dzielącym po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- zaburzenia rytmu w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a.
- 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.

Dawka nasycająca:

zwykle stosuje się 600 mg na dobę (3 razy po 200 mg) przez tydzień.

Dawka podtrzymująca:

należy stosować minimalną skuteczną dawkę (umożliwiającą kontrolowanie zaburzeń rytmu); zależnie od indywidualnej wrażliwości dawka wynosi od 100 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 przyjmowaniu leku (dwa dni w tygodniu).

Dzieci i młodzież:

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amiodaronu u dzieci. Dlatego też, nie zaleca się stosowania leku 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 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 jod, amiodaron lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- bradykardia zatokowa, blok zatokowo-przedsionkowy, zespół chorego węzła zatokowego, z wyjątkiem osób z wszczepionym stymulatorem (ryzyko zahamowania czynności węzła),
- blok przedsionkowo-komorowy II lub III stopnia, z wyjątkiem osób z wszczepionym stymulatorem,
- podawanie innych leków, które stosowane jednocześnie z amiodaronem mogą wywołać zaburzenia rytmu typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.5),
- choroby tarczycy,
- ciąża,
- okres karmienia piersią.

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.

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę.

Zaburzenia czynności serca (patrz punkt 4.8)

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

Czynność serca może zmniejszyć się znacząco u pacjentów w podeszłym wieku.

W przypadku wystąpienia bloku przedsionkowo-komorowego 2. lub 3. stopnia, bloku zatokowo-przedsionkowego lub bloku dwuwiązkowego leczenie amiodaronem należy przerwać.

Donoszono o wystąpieniu nowego typu zaburzeń rytmu serca lub pogorszeniu leczonych zaburzeń rytmu serca, czasami prowadzących do zgonu. Ważne jest, ale trudne do rozróżnienia, czy wynika to z braku skuteczności leku, który wykazuje działanie proarytmiczne, czy jest to związane z nasileniem zaburzeń rytmu serca. Rzadziej donoszono o działaniu proarytmicznym amiodaronu niż innych leków przeciwoarytmicznych. Działanie proarytmiczne amiodaronu występuje zwłaszcza jako rezultat interakcji z lekami wydłużającymi odstęp QT i (lub) w przypadku zaburzeń elektrolitowych (patrz punkty 4.5 i 4.8). Niezależnie od wydłużenia odstępu QT, amiodaron wykazuje niską aktywność powodowania zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*.

Istnieją doniesienia o przypadkach podwyższenia progu defibrylacji komór i (lub) stymulacji rozrusznika lub wszczepialnego kardiowertera-defibrylatora, szczególnie w sytuacji długotrwałego stosowania leków przeciwoarytmicznych. Może to potencjalnie mieć wpływ na skuteczność działania urządzenia, w związku z tym zalecana jest kontrola jego funkcjonowania przed i w trakcie leczenia amiodaronem.

Amiodaron stosowany doustnie nie jest przeciwwskazany u osób z niewydolnością serca, jednak w czasie leczenia należy zachować ostrożność, gdyż może ją nasilać. W takich sytuacjach amiodaron może być stosowany w skojarzeniu z innymi lekami.

Ciężka bradykardia i blok serca

Podczas stosowania schematów zawierających sofosbuwir jednocześnie z amiodaronem zaobserwowano zagrożające życiu przypadki bradykardii i bloku serca.

Bradykardia występowała zwykle w ciągu kilku godzin do dni, ale obserwowano także przypadki, w których ten czas był dłuższy, najczęściej do 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia HCV.

Pacjentom przyjmującym schemat zawierający sofosbuwir należy podawać amiodaron wyłącznie wtedy, gdy stosowanie innych alternatywnych leków przeciwarytmicznych jest przeciwwskazane lub nie są one tolerowane.

Jeśli jednoczesne stosowanie amiodaronu jest konieczne, zaleca się monitorowanie czynności serca u pacjentów w warunkach szpitalnych przez pierwsze 48 godzin od rozpoczęcia jednoczesnego podawania; a następnie 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 schematu zawierającego sofosbuwir.

Należy powiadomić wszystkich pacjentów przyjmujących amiodaron w skojarzeniu ze schematem zawierającym sofosbuwir o ryzyku wystąpienia objawów bradykardii i bloku serca oraz o konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc lekarską w przypadku ich wystąpienia.

Zaburzenia czynności tarczycy (patrz punkt 4.8)

Amiodaron może powodować niedoczynność lub nadczynność tarczycy, zwłaszcza u pacjentów z występowaniem w przeszłości zaburzeń tarczycy.

Kliniczne i biologiczne monitorowanie (w tym TSH mierzony metodą wysokoczułą, [usTSH – ang. ultrasensitive TSH]) jest zalecane przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów.

Monitorowanie powinno być wykonywane podczas leczenia, co 6 miesięcy i przez kilka miesięcy po zakończeniu leczenia. Jest to szczególnie ważne u osób w wieku podeszłym.

U pacjentów z wywiadem wskazującym podwyższone ryzyko wystąpienia zaburzeń tarczycy, zalecane jest regularne kontrolowanie jej czynności. Amiodaron zawiera jod, dlatego też stosowanie leku może wpływać na wychwyt jodu znakowanego. Niemniej jednak wyniki badań czynnościowych tarczycy (fT3, fT4, TSH mierzony metodą ultraczułą usTSH) są możliwe do interpretacji. Amiodaron hamuje obwodową konwersję tyroksyny do trójiodotyroniny i może wywoływać izolowane zmiany biochemiczne (wzrost stężenia fT4 w surowicy, natomiast stężenie fT3 zostaje w niewielkim stopniu zmniejszone lub utrzymuje się na prawidłowym poziomie) u pacjentów w stadium klinicznej eutyreozy. Nie ma przesłanek do odstawienia leczenia amiodaronem w takich przypadkach.

Podczas leczenia lub do kilku miesięcy po zakończeniu leczenia amiodaronem może wystąpić nadczynność tarczycy. Kliniczne objawy, zwykle o niewielkim nasileniu, takie jak utrata masy ciała, wystąpienie zaburzeń rytmu serca, dusznica, zastoinowa niewydolność serca powinny zwrócić uwagę lekarza. Diagnoza jest oparta na wyraźnym zmniejszeniu aktywności w surowicy hormonu TSH oznaczonego ultraczułą metodą (usTSH). Należy wtedy odstawić leczenie amiodaronem. Ustąpienie objawów występuje zwykle po kilku miesiącach od zakończenia leczenia amiodaronem; kliniczną poprawę poprzedzają prawidłowe wyniki badań laboratoryjnych czynności tarczycy. Ciężkie przypadki nadczynności tarczycy, czasami prowadzące do zgonu), wymagają natychmiastowego zastosowania odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Leczenie należy dostosować indywidualnie dla każdego pacjenta: leki przeciwtarczycowe (które nie zawsze są skuteczne), kortykosteroidy, leki beta-adrenolityczne.

Niedoczynność tarczycy należy podejrzewać w przypadku wystąpienia następujących objawów klinicznych (zazwyczaj o umiarkowanym nasileniu): przyrost masy ciała, nietolerancja zimna, obniżona aktywność, nasilona bradykardia. Rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu wyraźnego

wzrostu stężenia $uTSH$ (TSH mierzony metodą wysokoultraczułą) w surowicy. Stadium eutyreozy uzyskuje się zazwyczaj w okresie 1–3 miesięcy od odstawienia leczenia. W przypadku wystąpienia stanów zagrażających życiu, leczenie z zastosowaniem amiodaronu może być kontynuowane, w skojarzeniu z podaniem L-tyroksyny. Dawkę L-tyroksyny dobiera się w zależności od stężenia TSH.

Zaburzenia układu oddechowego (patrz punkt 4.8)

Pojawienie się duszności i nieproduktywnego kaszlu może być związane z toksycznym działaniem na płuca, takim jak wystąpienie śródmiąższowego zapalenia płuc. Bardzo rzadko zgłaszano przypadki śródmiąższowego zapalenia płuc po podaniu amiodaronu w postaci dożylniej. U pacjentów, u których wystąpiła duszność wysiłkowa, zarówno jako jedyny objaw, jak i związana z pogorszeniem ogólnego stanu pacjenta (zmęczenie, utrata masy ciała, gorączka) należy wykonać badania radiologiczne klatki piersiowej. Należy ponownie ocenić zasadność dalszego leczenia amiodaronem, ponieważ śródmiąższowe zapalenie płuc jest zwykle przemijające, jeżeli terapia lekiem zostanie szybko zakończona (kliniczne objawy zwykle ustępują w ciągu 3 do 4 tygodni, zmiany radiologiczne i poprawa czynności płuc następuje w ciągu kilku miesięcy). Należy rozważyć zastosowanie kortykosteroidów.

Zgłaszano kilka bardzo rzadkich przypadków ciężkich powikłań oddechowych, czasami prowadzących do zgonu, występujących zwykle bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym (zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych). Może być to związane z interakcją tlenu podawanego w dużym stężeniu (patrz poniżej i punkty 4.5 oraz 4.8).

Znieczulenie (patrz punkty 4.5 oraz 4.8)

Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa o stosowaniu przez pacjenta amiodaronu.

Donoszono o przypadkach ciężkich zaburzeń ze strony układu krążenia i układu oddechowego (czasami prowadzących do zgonu) u pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu i tlenoterapii.

Zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.8)

Zaleca się regularne, ścisłe monitorowanie czynności wątroby (oznaczenie aktywności aminotransferaz) podczas leczenia amiodaronem, począwszy od momentu rozpoczęcia leczenia. Dawkowanie amiodaronu należy zmniejszyć lub zakończyć leczenie w przypadku zwiększenia aktywności aminotransferaz 3 - krotnie powyżej górnej granicy normy, co może świadczyć o wystąpieniu ostrych, ciężkich zaburzeń czynności wątroby (w tym niewydolności wątroby, czasami ze skutkiem śmiertelnym) lub przewlekłych zaburzeń czynności wątroby. Mogą wystąpić podczas stosowania zarówno doustnej, jak i dożylniej postaci leku, oraz w ciągu 24 godzin od podania amiodaronu w formie dożylniej.

Kliniczne i biologiczne objawy przewlekłych zaburzeń czynności wątroby mogą być o niewielkim nasileniu (możliwe powiększenie wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferaz 1,5 do 5 razy powyżej górnej granicy normy). Te nieprawidłowości zwykle ustępują po odstawieniu leczenia amiodaronem; donoszono jednak o przypadkach śmiertelnych.

Zaburzenia nerwowo-mięśniowe (patrz punkt 4.8)

Amiodaron może powodować czuciowo-ruchową obwodową neuropatię i (lub) miopatię. Ustąpienie objawów występuje zwykle w ciągu kilku miesięcy po odstawieniu leczenia amiodaronem, ale czasami niektóre objawy mogą się utrzymywać.

Zaburzenia oka (patrz punkt 4.8)

W przypadku wystąpienia niewyraźnego widzenia lub pogorszenia widzenia należy niezwłocznie przeprowadzić kompletne badanie okulistyczne, w tym badanie dna oka oftalmoskopem. Stwierdzenie neuropatii nerwu wzrokowego i (lub) zapalenia nerwu wzrokowego wymaga odstawienia leczenia amiodaronem ze względu na możliwość progresji do utraty wzroku.

Oddziaływanie z innymi lekami (patrz punkt 4.5)

Nie jest zalecane jednoczesne stosowanie amiodaronu z następującymi lekami: leki beta-adrenolityczne, antagoniści kanałów wapniowych zwalniający rytm serca (werapamil, diltiazem), pobudzające leki przeczyszczające, które mogą powodować hipokaliemię.

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 oddzielenia 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) pęcherzowe zapalenie skóry i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS). Objawy te mogą zagrażać życiu pacjenta, a nawet prowadzić do jego zgonu.

Zaburzenia skóry (patrz punkt 4.8)

Należy poinformować pacjentów o konieczności unikania ekspozycji na światło słoneczne podczas leczenia i stosować środki chroniące przed światłem słonecznym w czasie terapii. Amiodaron powoduje nadwrażliwość na światło, która może utrzymywać się po kilku miesiącach od zaprzestania leczenia.

Najczęściej występującymi objawami są: mrowienie, oparzenia i rumień, występujące na powierzchni skóry, która poddana została działaniu promieni słonecznych.

Rzadko obserwowano reakcję fototoksyczną i wysypkę.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności amiodaronu u dzieci. Dlatego też, nie zaleca się stosowania leku u tych pacjentów. Dostępne obecnie dane są opisane w punktach 5.1. i 5.2.

Tabletki zawierają laktozę, dlatego pacjenci z występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy- galaktozy nie powinni stosować tego produktu.

Przeszczep serca

W badaniach retrospektywnych stosowanie amiodaronu przed przeszczepem serca u biorcy przeszczepu, wykazało zwiększone ryzyko wystąpienia pierwotnej dysfunkcji przeszczepu (PGD, ang. *Primary Graft Dysfunction*).

Pierwotna dysfunkcja przeszczepu (PGD) jest zagrażającym życiu powikłaniem przeszczepu serca, które charakteryzuje się zaburzeniami lewej komory, prawej komory lub zaburzeniami dwukomorowymi i występuje w ciągu pierwszych 24 godzin po przeszczepie, dla której nie ma możliwości zidentyfikowania wtórnej przyczyny (patrz punkt 4.8). Ciężka postać PGD może być nieodwracalna.

U pacjentów znajdujących się na liście oczekujących na przeszczep serca należy jak najwcześniej przed przeszczepem rozważyć zastosowanie alternatywnego leku przeciwarytmicznego.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje farmakodynamiczne

- Lek wywołujący zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* lub wydłużające odstęp QT
 - Lek wywołujący zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes*

Stosowanie amiodaronu wraz z innymi lekami mogącymi spowodować zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3); do tych leków należą:

- leki przeciwaritmiczne klasy IA (np: chinidyna, dyzopiramid, prokainamid), sotalol, bretylium, bepridil,
- podawana dożylnie erytromycyna, kotrimoksazol lub pentamidyna (podana pozajelitowo),
- leki przeciwpowrotkowe, takie jak: chlorpromazyna, tiorydazyna, flufenazyna, pimozyd, haloperidol, amisulpiryd, sertindol,
- preparaty litu i trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, np. doksepina, amitryptylina,
- niektóre leki przeciwhistaminowe: terfenadyna, astemizol, mizolastyna,
- leki przeciwmalaryczne: chinina, chlorochina, meflochina, halofantryna,
- winkamina,
- cyzapryd, niektóre leki neuroleptyczne.

- Leki wydłużające odstęp QT
Jednoczesne podawanie amiodaronu z lekami o znanym działaniu wydłużającym odstęp QT musi być oparte na szczególnej ocenie ryzyka i korzyści dla każdego pacjenta, ponieważ może wzrosnąć ryzyko zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes* (patrz punkt 4.4) i pacjenta należy monitorować pod kątem wydłużenia odstępu QT.
Należy unikać podawania fluorochinolonów u pacjentów otrzymujących amiodaron.

- 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 leki z grupy antagonistów kanałów wapniowych spowalniających rytm serca (werapamil, diltiazem), mogą spowodować zaburzenia automatyzmu węzła (znaczna bradykardia) i zaburzenia przewodzenia.

- Interakcje innych leków z amiodaronem (patrz punkt 4.4)
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania amiodaronu z sofosbuwirem w skojarzeniu z innymi lekami przeciwwirusowymi o działaniu bezpośrednim (takimi jak daklataswir, symeprewir czy ledipaswir). Jednoczesne stosowanie amiodaronu ze schematami zawierającymi sofosbuwir może prowadzić do wystąpienia ciężkiej, objawowej bradykardii. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania amiodaronu ze schematami zawierającymi sofosbuwir, po ich podaniu zalecane jest monitorowanie pracy serca pacjenta (patrz punkt 4.4).

- Leki mogące wywołać hipokaliemię

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z następującymi lekami.

- drażniącymi lekami przeczyszczającymi wywołującymi hipokaliemię, co zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca typu *torsade de pointes*, należy stosować inne grupy leków przeczyszczających.

Należy zachować ostrożność podczas stosowania następujących leków w połączeniu z amiodaronem:

- leki mogące wywołać hipokaliemię i (lub) hipomagnezemię: leki moczopędne, kortykosteroidy (gluko-, mineralo-) stosowane ogólnoustrojowo, tetrakozaktyd, amfoterycyna B podawana dożylnie.

Należy zapobiegać wystąpieniu hipokaliemii, a w przypadku jej stwierdzenia, należy uzupełnić niedobór potasu; należy monitorować odstęp QT oraz w przypadku wystąpienia zaburzeń rytmu typu *torsade de pointes* nie należy stosować leków przeciwarrytmicznych (należy wdrożyć stymulację komorową, można stosować dożylną infuzję magnezu).

- Znieczulenie ogólne (patrz punkty 4.4 oraz 4.8)
Obserwowano potencjalnie ciężkie powikłania u pacjentów poddawanych znieczuleniu ogólnemu: bradykardia (nie odpowiadająca na atropinę), niedociśnienie, zaburzenia przewodzenia, zmniejszenie pojemności minutowej serca.
Zgłaszano kilka bardzo rzadkich przypadków ciężkich powikłań oddechowych czasami prowadzących do zgonu, występujących zwykle bezpośrednio po zakończeniu zabiegu chirurgicznego (zespół ostrej niewydolności oddechowej u dorosłych). Może być to związane z interakcją z tlenem podawanym w dużym stężeniu. Przed zabiegiem chirurgicznym należy poinformować anestezjologa o stosowaniu amiodaronu.

Wpływ Cordarone na inne produkty lecznicze

Amiodaron i (lub) jego metabolit, deetyloamiodaron, hamują CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 i glikoproteinę P i mogą zwiększać ekspozycję na ich substraty.
Z powodu długiego okresu półtrwania amiodaronu, interakcje mogą być obserwowane nawet po kilku miesiącach od zakończenia leczenia amiodaronem.

- Substraty glikoproteiny P

Amiodaron jest inhibitorem glikoproteiny P. Przypuszcza się, że jednoczesne stosowanie z substratami glikoproteiny P wiąże się ze zwiększeniem ekspozycji na te substraty.

- Glikozydy naparstnicy:

Stosowanie amiodaronu u pacjentów leczonych długotrwale digoksyną może spowodować zwiększenie stężenia digoksyny we krwi i wywołać objawy jej przedawkowania - zaburzenia czynności węzła zatokowego, zaburzenia automatyzmu (nadmierna bradykardia) oraz zwolnienie przewodzenia przedsionkowo-komorowego (działanie synergiczne): 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 zgodnie z jego wskazaniami.

- Substraty CYP2C9

Amiodaron zwiększa stężenie substratów CYP2C9 takich jak warfaryna lub fenytoina przez hamowanie izoenzymu 2C9 cytochromu P450.

- Warfaryna

Połączenie warfaryny i amiodaronu może nasilać działanie doustnego leku przeciwzakrzepowego, stąd ryzyko krwawienia. Konieczne jest ścisłe monitorowanie czasu protrombinowego (INR),

aby dostosować doustne dawki leków przeciwzakrzepowych, zarówno podczas leczenia amiodaronem, jak i po zakończeniu leczenia amiodaronem.

- Fenytoina

Połączenie fenytoiny i amiodaronu może prowadzić do przedawkowania fenytoiny, powodując objawy neurologiczne. Należy prowadzić ściśle monitorowanie stanu klinicznego pacjenta i natychmiast po wystąpieniu pierwszych objawów przedawkowania zmniejszyć dawkę fenytoiny oraz oznaczyć stężenie fenytoiny w osoczu.

- Substraty CYP2D6

- Flekainid

Jednoczesne stosowanie amiodaronu i flekainidu powoduje zwiększenie stężenia flekainidu w osoczu na skutek hamowania izoenzymu 2D6 cytochromu P450. Dlatego należy dostosować dawkowanie flekainidu.

- Substraty CYP3A4

Jednoczesne stosowanie leków metabolizowanych przez cytochrom CYP3A4 i amiodaronu, inhibitora CYP 3A4, może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu i wystąpienie ich toksyczności.

- Cyklosporyna

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

- Fentanyl

Jednoczesne stosowanie z amiodaronem może nasilać działanie fentanylu i zwiększać ryzyko jego toksycznego działania.

- Statyny

Podczas jednoczesnego stosowania amiodaronu ze statynami metabolizowanymi przez CYP3A4, takimi jak symwastatyna, atorwastatyna i lowastatyna występuje zwiększone ryzyko toksycznego wpływu na układ mięśniowy (np. rhabdomyoliza). Zaleca się stosowanie statyn nie metabolizowanych przez CYP3A4 podczas leczenia amiodaronem.

- Inne leki metabolizowane przez CYP3A4

Lidokaina, syrolimus, takrolimus, sylденаfil, midazolam, triazolam, dihydroergotamina, ergotamina, kolchicina.

Wpływ innych produktów leczniczych na Cordarone

Inhibitory CYP3A4 oraz CYP2C8 mogą potencjalnie hamować metabolizm amiodaronu i zwiększać ekspozycję na niego.

Zaleca się unikanie inhibitorów CYP3A4 (np. soku z grejpfruta oraz pewnych leków) podczas leczenia amiodaronem.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Karmienie piersią

Amiodaron jest wydzielany do mleka kobiecego w znaczących ilościach, dlatego stosowanie leku w okresie karmienia piersią jest przeciwwskazane.

Płodność:

Brak danych dotyczących wpływu amiodaronu na płodność u ludzi.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

W świetle danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania amiodaronu lek nie powoduje ograniczenia zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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 $< 1/10\ 000$, nieznana (częstość 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 serca (patrz punkt 4.4):

Często:

bradykardia, zazwyczaj umiarkowana i zależna od dawki leku

Niezbyt często:

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

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:

torsade de pointes (patrz punkt 4.4 oraz 4.5)

Zaburzenia endokrynologiczne (patrz punkt 4.4.):

Często:

niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, czasami prowadzące do zgonu

Bardzo rzadko:

zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH)

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. Składają się one ze złożonych złogów lipidowych i przemijają po odstawieniu leczenia amiodaronem.

Bardzo rzadko:

neuropatia i (lub) zapalenie nerwu wzrokowego, które może prowadzić do utraty wzroku (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często:

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

Często:

zaparcie

Niezbyt często:

suchość w ustach

Częstość nieznana:

zapalenie trzustki lub ostre zapalenie trzustki,

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych (patrz punkt 4.4):

Bardzo często:

izolowane zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, które jest zwykle umiarkowanie nasilone (1,5 do 3 razy powyżej górnej granicy normy), 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 śmiertelne

Bardzo rzadko:

przewlekłe choroby wątroby (pseudoalkoholowe zapalenie wątroby, marskość wątroby), czasami prowadzące do zgonu

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

Częstość nieznana:

ziarniniak, w tym ziarniniak szpiku kostnego

Zaburzenia układu immunologicznego:

Częstość nieznana:

obrzęk naczynioruchowy (obrzęk Quinckego), reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne, wstrząs anafilaktyczny

Badania diagnostyczne:

Bardzo rzadko:

zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

Zaburzenia układu nerwowego:

Często:

drżenia pochodzenia pozapiramidowego, koszmary senne, zaburzenia snu

Niezbyt często:

czuciowo-ruchowa obwodowa neuropatia i (lub) miopatia, zwykle przemijające po odstawieniu leczenia amiodaronem (patrz punkt 4.4)

Bardzo rzadko:

ataksja mózdkowa, nieznaczne zwiększenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego (rzekomy guz mózgu), bóle głowy

Częstość nieznana:

parkinsonizm, zaburzenia węchu

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi:

Bardzo rzadko:

zapalenie najądrza, impotencja

Częstość nieznana:

zmniejszenie libido

Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia:

Często:

toksyczne uszkodzenie tkanki płucnej (pęcherzykowe/śródmiażdżowe zapalenie płuc lub zwłóknienie płuc, zapalenie opłucnej, zarostowe zapalenie oskrzelików płucnych z zapaleniem płuc), czasami prowadzące do zgonu (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 dorosłych, czasami z prowadzące do zgonu, zwłaszcza bezpośrednio po zabiegu operacyjnym (możliwa interakcja z tlenem w dużym stężeniu) (patrz punkt 4.4 i 4.5)

Częstość nieznana:

krwotok płucny

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Częstość nieznana:

zmniejszenie łaknienia

Zaburzenia psychiczne:

Często:

zmniejszone libido

Częstość nieznana:

majaczenie (w tym splątanie), omamy

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 odstawieniu leku

Bardzo rzadko:

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

Częstość nieznana:

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

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Częstość nieznana:

zespół toczniopodobny

Zaburzenia naczyń:

Bardzo rzadko:

zapalenie naczyń

Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Częstość nieznana:

pierwotna dysfunkcja przeszczepu po przeszczepie serca (patrz punkt 4.4)

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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego w Polsce.

4.9. Przedawkowanie

Istnieje niewiele doniesień dotyczących przedawkowania amiodaronu podawanego drogą doustną. Może wystąpić bradykardia zatokowa, blok przedsionkowo – komorowy, częstoskurcz komorowy, zaburzenia rytmu serca typu torsade de pointes, niewydolność krążenia, a także obniżenie ciśnienia i uszkodzenie wątroby.

Zarówno amiodaron jak i jego metabolity nie są usuwane podczas dializy.

Przedawkowanie leku wymaga fachowej pomocy lekarskiej; leczenie jest objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwyrtmiczne, preparaty należące do klasy III kod ATC; C 01 BD 01

Właściwości przeciwyrtmiczne

Wydłużenie fazy 3 potencjału czynnościowego komórek mięśnia sercowego powodujące zwolnienie przepływu jonów potasu (vaughan Williams klasa III).

Zwolnienie czynności serca na skutek obniżenia automatyzmu węzła zatokowego, działanie to nie jest znoszone przez atropinę.

Działanie antyadrenergiczne na receptory alfa i beta.

Zwolnienie przewodzenia na poziomie węzła zatokowo-przedsionkowego, przedsionków i węzła przedsionkowo-komorowego- im szybszy rytm serca tym bardziej nasilone działanie; brak wpływu na przewodzenie śródkomorowe.

Wydłużenie okresu refrakcji i zmniejszenie pobudliwości komórek mięśnia sercowego na poziomie przedsionków, węzła przedsionkowo-komorowego i komór.

Zwolnienie przewodzenia i wydłużenie okresu refrakcji w dodatkowych szlakach przedsionkowo-komorowych.

Inne właściwości:

Zmniejszenie zapotrzebowania na tlen na skutek umiarkowanego zmniejszenia oporu obwodowego naczyń i zwolnienia czynności serca.

Zwiększenie pojemności minutowej serca spowodowane bezpośrednim działaniem leku na mięśnie gładkie tętnic mięśnia sercowego, zmniejszeniem oporu obwodowego i braku działania inotropowo ujemnego leku.

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań u dzieci.

W opublikowanych badaniach bezpieczeństwo stosowania amiodaronu zostało ocenione u 1118 dzieci z różnymi zaburzeniami rytmu serca.

W klinicznych badaniach pediatrycznych stosowano następujące dawki leku:

Podanie doustne:

- dawka nasycająca: 10 do 20 mg/kg mc. na dobę przez 7 do 10 dni (lub 500 mg/m² na dobę, jeśli dawkowanie wyrażamy na metr kwadratowy powierzchni ciała),

- dawka podtrzymująca: należy stosować jak najmniejszą skuteczną dawkę; w zależności od indywidualnej odpowiedzi, może ona wynosić od 5 do 10 mg/kg mc. na dobę (lub 250 mg/m² na dobę, jeśli dawkowanie wyrażamy na metr kwadratowy powierzchni ciała),

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Amiodaron jest głównie metabolizowany przez CYP3A4, a także przez CYP2C8.

Amiodaron i jego metabolit, deetyloamiodaron, wykazuje *in vitro* potencjał hamowania CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 oraz 2C8. Amiodaron i deetyloamiodaron mają również potencjał hamowania niektórych transporterów takich jak glikoproteina P i organiczne transportery kationowe (OCT2) [jedno badanie wykazało 11% wzrostu poziomu kreatyniny (substratu OCT2) w surowicy].

Dane *in vitro* opisują interakcje amiodaronu z substratami CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 oraz glikoproteiny P.

Amiodaron posiada duże powinowactwo do tkanek.

Biodostępność po podaniu doustnym wynosi od 30 do 80% (średnio 50%). Po podaniu pojedynczej dawki maksymalne stężenie we krwi występuje po 3 do 7 godzinach. Efekt terapeutyczny występuje średnio w ciągu tygodnia (od kilku dni do dwóch tygodni).

Amiodaron wykazuje długi okres półtrwania i jest on zmienny osobniczo (20 do 100 dni). Podczas pierwszych kilku dni leczenia lek ulega kumulacji w większości tkanek ciała, zwłaszcza w tkance tłuszczowej. Eliminacja występuje po kilku dniach i równowaga dystrybucji jest osiągnięta po okresie jednego do kilku miesięcy.

To tłumaczy stosowanie dawek nasycających w celu osiągnięcia szybkiego tkankowego wysycenia istotnego dla działania terapeutycznego.

Część jodu oddziela się od cząsteczki i pojawia się w moczu w postaci jodków. Jest to równoważne 6 mg/24 godziny dla dawki dobowej 200 mg amiodaronu. Pozostała część cząsteczki, z większą ilością jodu, jest eliminowana z kałem po uprzednim przejściu przez wątrobę.

Z powodu niewielkiej eliminacji leku z moczem amiodaron może być stosowany w zwykle zalecanej dawce u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Po odstawieniu leku, eliminacja utrzymuje się jeszcze przez kilka miesięcy.

Należy wziąć pod uwagę resztkową aktywność leku utrzymująca się przez okres od 10 dni do jednego miesiąca.

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 2-letnim badaniu rakotwórczości u szczurów, zaobserwowano u obu płci istotny klinicznie wpływ amiodaronu na wzrost guzów pęcherzykowych tarczycy [gruczolaki i (lub) raki]. Ponieważ nie stwierdzono mutagennego działania amiodaronu, przypuszcza się, że do indukcji tego typu nowotworu dochodzi raczej w wyniku mechanizmu epigenetycznego (dziedzicznych zmian w ekspresji genów nie wynikających ze zmian w sekwencji DNA) niż działania genotoksycznego. U myszy nie zaobserwowano raka, jednak pojawił się zależny od dawki pęcherzykowy rozrost tarczycy. Wystąpienie tych objawów w tarczycach szczurów i myszy najprawdopodobniej wiązało się z wpływem amiodaronu na syntezę i (lub) uwalnianie hormonów tarczycy. Znaczenie tych wyników w odniesieniu do ludzi jest małe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia kukurydziana

Laktoza jednowodna 200 mesh

Magnezu stearynian

Powidon K90 F

Krzemionka koloidalna bezwodna

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

30 tabletek w blistrach z folii Al/PCV, w tekturowym pudełku.

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

Bez specjalnych wymagań oprócz podanych w punkcie 4.2.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJACY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sanofi Winthrop Industrie
82, Avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/1637

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 1979
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2013

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