

ЗАТВЕРДЖЕНО
 Наказ Міністерства охорони
 здоров'я України
 18.05.2022 № 824
 Реєстраційне посвідчення
 № UA/19424/02/01

ІНСТРУКЦІЯ
 для медичного застосування лікарського засобу

ОПАКОРДЕН
(OPACORDEN)

Склад:

діюча речовина: аміодарон;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою містить аміодарону гідрохлориду 200 мг;

допоміжні речовини:

ядро таблетки: крохмаль картопляний, желатин, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

оболонка таблетки: гіпромелоза, макрогол 6000, понсо 4R (E 124), тальк, пропіленгліколь, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, двоопуклі, рожеві таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антиаритмічні препарати III класу. Код АТХ C01B D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Протиаритмічні властивості. Подовження фази 3 потенціалу дії міокарда, головним чином внаслідок інгібування калієвих каналів (клас III за класифікацією Воген-Вільямса).

Уповільнення серцевого ритму завдяки пригніченню автоматизму синусового вузла. Цей ефект не блокується атропіном.

Неконкурентна альфа- та бета-антиадренергічна дія.

Уповільнення синоатріальної, передсердної та вузлової провідності, яке стає більш вираженим при прискоренні серцевого ритму.

Відсутність змін з боку внутрішньошлуночкової провідності.

Збільшення рефрактерного періоду та зменшення збудливості міокарда на передсердному, вузловому та шлуночковому рівнях.

Уповільнення провідності та подовження рефрактерних періодів у додаткових атріовентрикулярних провідних шляхах.

Інші властивості. Зменшення споживання кисню через помірне зменшення периферичного опору судин та зменшення частоти серцевих скорочень.

Збільшення коронарного кровотоку завдяки прямій дії на гладенькі м'язи судин міокарда та підтримання серцевого викиду на тлі зниженого артеріального тиску і периферичного опору судин та при відсутності негативних інотропних ефектів.



В.З.С.

Був виконаний метааналіз даних 13 проспективних, рандомізованих, контрольованих досліджень, у яких взяли участь 6553 пацієнти, які нещодавно перенесли інфаркт міокарда (78 %) або хронічну серцеву недостатність (22 %).

Середня тривалість спостереження за пацієнтами була в діапазоні від 0,4 до 2,5 років. Середня добова підтримуюча доза препарату варіювала від 200 до 400 мг.

Цей метааналіз продемонстрував, що аміодарон статистично значущо знижує загальну кількість летальних випадків на 13 % (95 % ДІ: 0,78-0,99; $p = 0,030$) та летальних випадків спричинених порушеннями ритму на 29 % (95 % ДІ: 0,59-0,85; $p = 0,0003$).

Проте ці результати слід інтерпретувати з обережністю у зв'язку з гетерогенністю різних досліджень (відмінності пов'язані головним чином із включеними у дослідження популяціями, тривалістю періоду спостереження за пацієнтами, використаною методологією та результатами досліджень).

Відсоток пацієнтів, у яких була застосована відміна препарату, в групі прийому аміодарону був вищий (41 %), ніж у групі плацебо (27 %).

У 7 % пацієнтів, які приймали аміодарон, розвинувся гіпотиреоз, порівняно з 1 % у групі плацебо. Гіпертиреоз був діагностований у 1,4 % пацієнтів групи прийому аміодарону порівняно з 0,5 % у групі плацебо.

Інтерстиційна пневмопатія розвинулася у 1,6 % пацієнтів групи прийому аміодарону порівняно з 0,5 % у групі плацебо.

Педіатрична популяція. Серед дітей не проводилось жодних контрольованих клінічних досліджень. За даними літератури безпека застосування аміодарону досліджувалася серед 1118 дітей з різними типами аритмій.

У рамках клінічних досліджень серед дітей застосовували наступні дозування препарату:

- навантажувальна доза: 10-20 мг/кг/добу впродовж 7-10 днів (тобто 500 мг/м²/добу в перерахуванні на площу поверхні тіла);
- підтримуюча доза: повинна застосовуватись мінімальна ефективна доза; на підставі індивідуальної відповіді вона може коливатись у межах від 5 до 10 мг/кг/добу (тобто 250 мг/м²/добу в перерахуванні на площу поверхні тіла).

Фармакокінетика.

Аміодарон – сполука, для якої властиві повільне транспортування та висока тканинна афінність.

Його біодоступність при пероральному прийомі залежно від індивідуальних особливостей пацієнта може бути від 30 % до 80 % (у середньому – 50 %). Після одноразового прийому дози препарату максимальні концентрації в плазмі крові досягаються протягом 3-7 годин.

Терапевтична активність проявляється в середньому протягом одного тижня прийому препарату (від кількох днів до двох тижнів).

Період напіввиведення аміодарону тривалий та характеризується значною міжіндивідуальною варіабельністю (від 20 до 100 днів). Під час перших днів лікування препарат кумулюється у більшості тканин організму, особливо у жировій тканині. Елімінація розпочинається через кілька днів, і співвідношення надходження/виведення препарату досягає рівноваги протягом одного або кількох місяців, залежно від пацієнта.

Такі характеристики обґрунтовують застосування навантажувальних доз для швидкого досягнення рівня захоплення препарату тканинами, необхідного для прояву його терапевтичної активності.

Частина йоду відділяється від сполуки та виводиться із сечею у вигляді йодиду; при застосуванні аміодарону в добовій дозі 200 мг виведення йоду становить 6 мг/24 години. Решта сполуки і, відповідно, більша частина йоду екскретуються з калом після кишківникового транспорту.

Оскільки із сечею елімінується незначна кількість препарату, пацієнтам із циркульною недостатністю можна застосовувати звичайні дози.



Після відміни препарату його елімінація продовжується протягом кількох місяців. Слід зазначити, що залишкова активність препарату може виявлятися протягом періоду часу від 10 днів до 1 місяця.

Аміодарон головним чином метаболізується за участю цитохрому CYP3A4, а також за участю цитохрому CYP2C8. Аміодарон та його метаболіт, дезетиламідарон, в умовах *in vitro* є потенційними інгібіторами цитохромів CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 та CYP2C8. Аміодарон та дезетиламідарон можуть також інгібувати функцію транспортних білків, таких як Р-глікопротеїн та органічний катіонний транспортер 2-го типу (OCT2). Результати одного дослідження свідчать про збільшення концентрації креатиніну на 1,1 % (субстрат OCT2).

Дані досліджень *in vivo* свідчать про взаємодію між аміодароном та субстратами CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та Р-глікопротеїну.

Педіатрична популяція. Серед дітей не проводилось жодних контрольованих клінічних досліджень. Наявні обмежені дані не свідчать про відмінність у фармакокінетичних параметрах між дорослими та дітьми.

Дані доклінічних досліджень. Результати 2-річного дослідження канцерогенності у тварин показали, що аміодарон призводить до збільшення кількості фолікулярних пухлин щитовидної залози (аденом і/або карцином) у тварин обох статей при клінічно значущих експозиціях.

Оскільки результати дослідження мутагенності були негативними, розвиток цього типу пухлин пояснюється швидше епігенетичним, а не генотоксичним механізмом.

Результати досліджень на тваринах не свідчать про розвиток будь-яких карцином, проте відзначалась дозозалежна фолікулярна гіперплазія щитовидної залози. Дані ефекти на щитоподібну залозу у тварин, можливо, були зумовлені впливом аміодарону на синтез і/або вивільнення тиреоїдних гормонів. Ці дані мають низьку значущість для застосування препарату у людей.

Клінічні характеристики.

Показання.

Профілактика рецидивів:

- шлуночкової тахікардії, яка становить загрозу для життя хворого: лікування необхідно починати в умовах стаціонару при наявності постійного контролю за станом пацієнта;
- симптоматичної шлуночкової тахікардії (документально підтвердженої), яка призводить до непрацездатності;
- суправентрикулярної тахікардії (документально підтвердженої), що потребує лікування, та у тих випадках, коли інші препарати не виявляють терапевтичного ефекту або протипоказані;
- фібриляції шлуночків.

Лікування суправентрикулярної тахікардії: уповільнення або зменшення фібриляції або тріпотіння передсердь.

Ішемічна хвороба серця та/або порушення функції лівого шлуночка (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Протипоказання.

Синусова брадикардія, синоатріальна блокада серця при відсутності кардіостимулятора.

Синдром слабкості синусового вузла при відсутності кардіостимулятора (ризик зупинки синусового вузла).

Порушення атріовентрикулярної провідності високого ступеня при відсутності ендокардіального кардіостимулятора.

Гіпертиреоз, через можливе загострення при прийомі аміодарону.

Відома гіперчутливість до йоду, аміодарону або до однієї з допоміжних речовин.

Другий та третій триместри вагітності.



Період годування груддю.

Комбінація з препаратами, здатними викликати пароксизмальну шлуночкову тахікардію типу «torsades de pointes» (за винятком протипаразитарних засобів, нейролептиків та метадону):

- антиаритмічні засоби Іа класу (хінідин, гідрохінідин, дизопірамід);
- антиаритмічні засоби ІІІ класу (соталол, дофетилід, ібутилід);
- інші лікарські засоби, такі як сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, моксифлоксацин, прукалоприд, спіраміцин в/в, тореміфен, вінкамін в/в (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- телапревір;
- кобіцистат.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Антиаритмічні препарати. Багато антиаритмічних препаратів пригнічують серцевий автоматизм, провідність та скоротливість міокарда.

Однчасне застосування антиаритмічних засобів, які належать до різних класів, може бути корисним, але найчастіше лікування такою комбінацією потребує ретельного клінічного та ЕКГ моніторингу. Однчасне застосування антиаритмічних засобів, які можуть індукувати виникнення «torsades de pointes» (таких як аміодарон, дизопірамід, хінідинові сполуки, соталол та інші), протипоказане.

Однчасне застосування антиаритмічних засобів одного і того ж класу не рекомендоване, окрім виняткових випадків, оскільки таке лікування збільшує ризик виникнення кардіальних побічних ефектів.

Однчасне застосування аміодарону з лікарськими засобами, які чинять негативну іотропну дію, сприяє брадикардії та/або уповільнює атріовентрикулярну провідність, тому потребує ретельного клінічного та ЕКГ моніторингу.

Лікарські засоби, що можуть індукувати розвиток «torsades de pointes». Ця серйозна аритмія може бути індукована деякими лікарськими засобами, незалежно від того, чи належать вони до антиаритмічних препаратів, чи ні. Сприятливими факторами є гіпокаліємія (див. підрозділ «Препарати, що знижують вміст калію»), брадикардія (див. підрозділ «Препарати, що уповільнюють серцевий ритм») або вроджене чи набуте попередньо існуюче подовження інтервалу QT.

До лікарських засобів, які можуть обумовлювати розвиток «torsades de pointes», належать, зокрема, антиаритмічні препарати Іа і ІІІ класів та деякі нейролептики. Для доласетрону, еритроміцину, спіраміцину та вінкаміну така взаємодія виникає тільки при застосуванні лікарських форм для внутрішньовенного введення.

Однчасне застосування двох лікарських засобів, кожен з яких є препаратом, що сприяє виникненню «torsades de pointes», зазвичай протипоказане.

Проте метадон, протипаразитарні препарати (галофантрин, люмефантрин, пентамідин) та нейролептики, застосування яких вважається абсолютно необхідним, не протипоказані, але не рекомендуються до застосування однчасно з іншими засобами, що сприяють виникненню «torsades de pointes».

Препарати, що уповільнюють серцевий ритм. Багато лікарських засобів можуть обумовлювати брадикардію, зокрема, антиаритмічні препарати Іа класу, бета-блокатори, деякі антиаритмічні препарати ІІІ класу, деякі блокатори кальцієвих каналів, препарати наперстянки, глікозиди та антихолінестеразні препарати.

Ефекти аміодарону на інші лікарські засоби. Аміодарон і/або його метаболіти дезетиламідарон, інгібують CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 та P-глікопротеїн та можуть збільшувати експозицію їхніх субстратів. Враховуючи довгу



Handwritten signature

аміодарону, такі взаємодії можуть спостерігатись впродовж кількох місяців після припинення лікування аміодароном.

Ефекти інших лікарських засобів на аміодарон. Інгібітори CYP3A4 та CYP2C8 потенційно можуть пригнічувати метаболізм аміодарону і, таким чином, збільшувати його експозицію.

Інгібітори CYP3A4 (наприклад, грейпфрутовий сік та деякі лікарські засоби), як правило, не слід застосовувати під час лікування аміодароном.

Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»). Лікарські засоби, які можуть індукувати виникнення «*torsades de pointes*» (за винятком протипаразитарних препаратів, нейролептиків та метадону; див. підрозділ «Не рекомендовані комбінації»):

- антиаритмічні засоби Іа класу (*хінідин, гідрохінідин, дизопірамід*);
- антиаритмічні засоби ІІІ класу (*дофетилід, ібутилід, соталол*);
- інші лікарські засоби, такі як: *сполуки миш'яку, бепридил, цизаприд, циталопрам, есциталопрам, дифеманіл, доласетрон в/в, домперидон, дронедазон, еритроміцин в/в, левофлоксацин, мехітазин, мізоластин, вінкамін в/в, моксифлоксацин, пруклоприд, спіраміцин в/в, тореміфен.*

Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*».

Телапревір. Розлади автоматизму та провідності кардіоміоцитів із ризиком виникнення надмірної брадикардії.

Кобіцистат. Є ризик збільшення частоти аміодарон-індукованих побічних ефектів внаслідок зниження метаболізму.

Не рекомендовані комбінації (див. розділ «Особливості застосування»).

Софосбувір. Тільки у пацієнтів, які отримують подвійну комбіновану терапію даклатасвір/софосбувір або ледипасвір/софосбувір: брадикардія, можливо симптомна або навіть летальна. Якщо застосування такої комбінації не можна уникнути, необхідно здійснювати ретельний клінічний моніторинг та моніторинг ЕКГ, особливо впродовж перших кількох тижнів подвійної терапії.

Субстрати CYP3A4. Аміодарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрації субстратів CYP3A4 в плазмі крові, що призводить до потенційного збільшення токсичності цих субстратів.

Циклоспорин. Збільшення сироваткових концентрацій циклоспорину через зниження його метаболізму в печінці, із ризиком прояву нефротоксичних ефектів.

Під час лікування аміодароном слід проводити кількісне визначення концентрацій циклоспорину в крові, моніторування ниркової функції та коригування дози циклоспорину.

Дилтіазем для ін'єкцій. Ризик розвитку брадикардії та атріовентрикулярної блокади.

Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, слід здійснювати ретельний клінічний нагляд та безперервне моніторування ЕКГ.

Фінголімод. Потенціювання індукованих брадикардією ефектів, можливо з летальним наслідком. Особливо це актуально для бета-блокаторів, які інгібують механізми адренергічної компенсації. Після застосування першої дози препарату повинен здійснюватись клінічний нагляд та безперервний моніторинг ЕКГ впродовж 24 годин.

Верапаміл для ін'єкцій. Ризик розвитку брадикардії та атріовентрикулярної блокади.

Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо здійснювати ретельний клінічний нагляд та безперервне моніторування ЕКГ.

Протипаразитарні препарати, які можуть індукувати «*torsades de pointes*» (*галофантрин, люмефантрин, пентамідин*). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «*torsades de pointes*». Якщо можливо, слід відмінити один із двох препаратів. Якщо застосування цієї комбінації уникнути не можна, надзвичайно важливо виконати попередню оцінку інтервалу QT та здійснення моніторування ЕКГ.

Нейролептики, які можуть індукувати «*torsades de pointes*» (*амісулетин, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левометазин, піндолід,*



ніпамперон, піпотіазин, сертиндол, сульпірид, сультоприд, тіанприд, зуклопентиксол). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*.

Метадон. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*.

Фторхінолони, за винятком левофлоксацину та моксифлоксацину (протипоказані комбінації). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо *torsades de pointes*.

Стимулюючі послаблюючі засоби. Підвищений ризик виникнення шлуночкових аритмій, особливо шлуночкової тахікардії *torsades de pointes* (при цьому провокуючим фактором виступає гіпокаліємія). Перед застосуванням препарату потрібно провести корекцію будь-якої гіпокаліємії та здійснювати моніторинг ЕКГ та клінічний нагляд разом із контролем рівнів електролітів.

Фідаксоміцин. Підвищення концентрацій фідаксоміцину в плазмі крові.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні.

Субстрати Р-глікопротеїну. Амідарон є інгібітором Р-глікопротеїну. Очікується, що при одночасному застосуванні із субстратами Р-глікопротеїну буде збільшуватися їх концентрація у крові.

Препарати наперстянки. Пригнічення автоматизму (надмірна брадикардія) та порушення атріовентрикулярної провідності.

При застосуванні дигоксину спостерігається збільшення рівня дигоксину в крові через зменшення кліренсу дигоксину, що потребує монітування ЕКГ та клінічного стану. Якщо необхідно, слід монітувати рівень дигоксину в крові та коригувати дозу дигоксину.

Дабігатран. Збільшення плазмових концентрацій дабігатрану з підвищенням ризику геморагічних явищ. Якщо дабігатран застосовується після проведення хірургічного втручання, потрібно проводити клінічне монітування та коригування дози дабігатрану за необхідності, але не вище за 150 мг/добу.

Оскільки амідарон має тривалий період напіввиведення, то виникнення взаємодій може спостерігатися впродовж декількох місяців після припинення лікування амідароном.

Субстрати CYP 2C9. Амідарон збільшує концентрації речовин, які є субстратами CYP 2C9, таких як антагоністи вітаміну К або фенітоїн, за рахунок пригнічення ферментів цитохрому P450 2C9.

Антагоністи вітаміну К. Посилення ефектів антагоністів вітаміну К та підвищення ризику кровотечі. Моніторинг міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) повинен здійснюватись більш часто. Дозу антагоніста вітаміну К слід коригувати під час лікування амідароном та впродовж 8 днів після завершення лікування.

Фенітоїн (шляхом екстраполяції – також і фосфенітоїн). Збільшення плазмових концентрацій фенітоїну з ознаками передозування, особливо неврологічними ознаками (пригнічення метаболізму фенітоїну в печінці). Слід проводити клінічний моніторинг, монітування концентрацій фенітоїну в плазмі крові та, якщо необхідно, коригувати дозу фенітоїну.

Субстрати CYP2D6: флекаїнід. Амідарон підвищує плазмові концентрації флекаїніду шляхом інгібування цитохрому CYP2D6. Тому слід проводити корекцію дози флекаїніду.

Субстрати CYP3A4: амідарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрацію в плазмі субстратів даного цитохрому, як результат – підвищує токсичну дію цих субстратів.

Статини (симвастатин, аторвастатин, ловастатин). При одночасному застосуванні амідарону та статинів, які метаболізуються за допомогою CYP3A4, таких як симвастатин, аторвастатин та ловастатин, підвищується ризик виникнення м'язової токсичності (наприклад, рабдоміоліз). При одночасному застосуванні з амідароном рекомендовано застосовувати статини, які не метаболізуються за допомогою CYP3A4.

Інші лікарські засоби, що метаболізуються за участю CYP3A4 (*лідокаїн, сиролімус, такролімус, силденафіл, мідазолам, дигідроерготамін, ерготамін, колхіцин, уфурведолам*). Амідарон є інгібітором CYP3A4 та підвищує концентрації цих молекул в плазмі крові, що призводить до потенційного підвищення їхньої токсичності.



Лідокаїн. Ризик збільшення плазмових концентрацій лідокаїну, який може призвести до неврологічних та кардіальних побічних ефектів внаслідок пригнічення аміодароном печінкового метаболізму. Слід проводити клінічне та ЕКГ моніторування, а також, при необхідності, кількісне визначення плазмових концентрацій лідокаїну. У разі необхідності – коригування дози лідокаїну на тлі лікування аміодароном та після його відміни.

Такролімус. Збільшення концентрацій такролімусу в крові через пригнічення його метаболізму аміодароном. Слід проводити кількісне визначення концентрацій такролімусу у крові, моніторування функції нирок та коригування дози такролімусу при одночасному його застосуванні з аміодароном та після відміни останнього.

Бета-блокатори, окрім соталолу (протипоказана комбінація) та есмололу (комбінація, яка вимагає запобіжних заходів при застосуванні). Порушення автоматизму та провідності (пригнічення компенсаторних симпатичних механізмів). Рекомендовано ЕКГ та клінічне моніторування.

Бета-блокатори, які застосовуються з приводу серцевої недостатності (біспролол, карведилол, метопролол, небіволол). Порушення автоматизму та провідності міокарда з ризиком надмірної брадикардії. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «torsades de pointes». Рекомендовано регулярне клінічне та ЕКГ моніторування.

Есмолол. Порушення скоротливості, автоматизму та провідності (пригнічення компенсаторних симпатичних механізмів). Рекомендовано ЕКГ та клінічне моніторування.

Дилтіазем для перорального застосування. Ризик розвитку брадикардії або атріовентрикулярної блокади, особливо у пацієнтів літнього віку. Рекомендовано ЕКГ та клінічне моніторування.

Верапаміл для перорального застосування. Ризик розвитку брадикардії та атріовентрикулярної блокади, особливо у пацієнтів літнього віку. Рекомендовано ЕКГ та клінічне моніторування.

Деякі макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, рокситроміцин). Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «torsades de pointes». Рекомендовано ЕКГ та клінічне моніторування на тлі одночасного застосування цих препаратів.

Препарати, що знижують вміст калію: діуретики, що знижують вміст калію (ізолювано або у комбінації), стимулюючі проносні, амфотерицин В (при в/в введенні), глюкокортикоїди (при системному застосуванні), тетракозактид.

Збільшення ризику шлуночкових аритмій, особливо «torsades de pointes» (гіпокаліємія є сприятливим фактором). Необхідно усунути гіпокаліємію до призначення лікарського засобу та здійснювати моніторування ЕКГ, вмісту електролітів та клінічне моніторування.

Препарати, що уповільнюють серцевий ритм. Збільшення ризику розвитку шлуночкових аритмій, особливо «torsades de pointes». Рекомендовано клінічне та ЕКГ моніторування.

Орлістат. Ризик зменшення плазмових концентрацій аміодарону та його активного метаболіту. Рекомендовано клінічне моніторування та, при необхідності, моніторування ЕКГ.

Тамсулозин. Ризик посилення небажаних ефектів, зумовлених тамсулозином, внаслідок пригнічення його метаболізму в печінці. Слід проводити клінічний моніторинг та, у випадку необхідності, потрібно провести корекцію дози тамсулозину під час лікування інгібітором ферменту та після припинення його застосування.

Вориконазол. Підвищений ризик виникнення шлуночкових аритмій, особливо шлуночкової тахікардії «torsades de pointes», оскільки може відзначатись зниження метаболізму аміодарону. Потрібно здійснювати клінічний нагляд та моніторинг ЕКГ та, у випадку необхідності, провести корекцію дози аміодарону.

Комбінації, які потребують особливої уваги.

Пілокарпін. Існує ризик розвитку надмірної брадикардії (кумулятивні ефекти препаратів, які уповільнюють серцевий ритм).

Особливості застосування.



Ефекти з боку серця. До початку застосування препарату необхідно зробити ЕКГ.

У пацієнтів літнього віку на тлі прийому препарату може посилюватися сповільнення частоти серцевих скорочень.

Аміодарон індукує зміни ЕКГ. Ці індуковані аміодароном зміни включають подовження інтервалу QT внаслідок подовженої реполяризації, з можливою появою зубця U. Це є ознакою терапевтичної дії препарату, а не його токсичності.

Виникнення на тлі лікування AV-блокади II або III ступеня, синоатріальної блокади або біфасцикулярної блокади вимагає відміни препарату. Розвиток AV-блокади I ступеня вимагає посилення нагляду за пацієнтом.

Повідомлялося про випадки появи нової аритмії або погіршення вже існуючої аритмії, яку лікують (див. розділ «Побічні реакції»).

Такий проаритмогенний ефект може спостерігатись особливо за наявності факторів, які сприяють подовженню інтервалу QT, зокрема застосування певних комбінацій лікарських засобів та/або гіпокаліємія (див. розділи «Побічні реакції» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Ризик появи індукованої прийомом лікарських засобів тахікардії torsades de pointes при застосуванні аміодарону вважається нижчим порівняно з іншими антиаритмічними препаратами у пацієнтів з однаковим ступенем подовження інтервалу QT.

Порушення з боку щитовидної залози. Цей лікарський засіб містить йод, у зв'язку з чим впливає на результати деяких показників функції щитовидної залози (поглинання радіоактивного йоду, рівні білково-зв'язаного йоду). Але показники функції щитовидної залози (Т3, Т4, високочутливий аналіз на ТТГ) залишаються інтерпретованими.

Аміодарон може обумовлювати порушення функції щитовидної залози, особливо у пацієнтів із дисфункцією щитовидної залози в анамнезі. Кількісне визначення вмісту ТТГ рекомендоване у всіх пацієнтів перед початком застосування препарату, а потім регулярно під час лікування та протягом кількох місяців після відміни препарату, а також у випадку клінічної підозри на дисфункцію щитовидної залози (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку легень. Поява задишки або непродуктивного кашлю, як ізольованих, так і асоційованих з погіршенням загального стану, має розглядатися як можлива ознака легеневої токсичності препарату, наприклад, розвитку інтерстиціального пневмоніту, та вимагає рентгенологічного обстеження пацієнта (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку печінки. Регулярне монітування функції печінки рекомендоване на початку прийому препарату, далі періодично протягом лікування аміодароном (див. розділ «Побічні реакції»).

Нервово-м'язові порушення. Аміодарон може спричинити периферичну сенсорно-моторну або змішану нейропатію і міопатію (див. розділ «Побічні реакції»).

Порушення з боку органів зору. При виникненні нечіткості зору або зниження гостроти зору необхідно негайно виконати повне офтальмологічне обстеження, у тому числі офтальмоскопію. Розвиток нейропатії або неврити зорового нерва, обумовлених аміодароном, вимагає відміни препарату, оскільки продовження лікування може призвести до прогресування порушень до сліпоти (див. розділ «Побічні реакції»).

Тяжкі шкірні реакції. Можуть виникати небезпечні для життя або навіть летальні шкірні реакції, такі як синдром Стівенса–Джонсона або токсичний епідермальний некроліз. Якщо у пацієнтів спостерігаються симптоми, які вказують на розвиток цих станів (наприклад прогресуюче шкірне висипання з пухирями або ураження слизових оболонок), необхідно негайно відмінити лікування аміодароном.

Тяжка брадикардія. У пацієнтів, які приймали аміодарон у комбінації із софосбувіром окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії для лікування гепатиту С, такими як даклатасвір, симепревір або ледипасвір, повідомлялося про виникнення тяжкої, потенційно небезпечної для життя брадикардії та тяжких порушень серцевої



провідності. У зв'язку з цим одночасне застосування цих лікарських засобів з аміодароном не рекомендується.

Якщо одночасного застосування цих лікарських засобів з аміодароном не можна уникнути, тоді слід здійснювати ретельний моніторинг пацієнтів на початку лікування софосбувіром окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії. Пацієнти з відомим високим ризиком виникнення брадиаритмії повинні знаходитись під відповідним безперервним моніторингом впродовж щонайменше 48 годин після початку лікування софосбувіром.

Через тривалий період напіввиведення аміодарону відповідний моніторинг повинен також здійснюватися у пацієнтів, які припинили приймати аміодарон у межах кількох місяців перед початком лікування софосбувіром окремо або в комбінації з іншими лікарськими засобами прямої противірусної дії.

Пацієнти, які отримують дані лікарські засоби для лікування гепатиту С в комбінації з аміодароном, незалежно від прийому інших препаратів, що знижують частоту серцевих скорочень, повинні бути попереджені про симптоми, які виникають при брадикардії та тяжких порушеннях серцевої провідності, та повинні бути повідомлені про те, що у випадку їх появи необхідно звернутись за медичною допомогою.

Порушення, пов'язані із взаємодіями з іншими лікарськими засобами. Комбінації (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») з такими препаратами, як:

- бета-блокатори, окрім соталолу (протипоказана комбінація) та есмололу (комбінація, яка вимагає запобіжних заходів при застосуванні),
- верапаміл та дилтіазем

слід розглядати лише для профілактики небезпечних для життя шлуночкових аритмій.

Одночасне застосування аміодарону не рекомендується з наступними лікарськими засобами: циклоспорин, дилтіазем (для ін'єкцій) або верапаміл (для ін'єкцій), деякі протипаразитарні засоби (галофантрин, люмефантрин та пентамідин), деякі нейролептики (амісульприд, хлорпромазин, ціамемазин, дроперидол, флупентиксол, флуфеназин, галоперидол, левомепромазин, пімозид, піпамперон, піпотіазин, сертиндол, сульпірид, сультоприд, тіаприд, зуклопентиксол), фторхінолони (за винятком левофлоксацину та моксифлоксацину), стимулюючі послаблюючі засоби, метадон або фінголімод (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Порушення, пов'язані з допоміжними речовинами. Цей лікарський засіб містить лактозу, тому не рекомендований до застосування пацієнтам із непереносимістю галактози, дефіцитом лактази або синдромом мальабсорбції глюкози і галактози (рідкісні спадкові захворювання).

Електролітні порушення, особливо гіпокаліємія: важливо враховувати будь-які ситуації, при яких у пацієнта може бути ризик виникнення гіпокаліємії, оскільки гіпокаліємія може провокувати проаритмогенні ефекти. Гіпокаліємію необхідно усунути до початку застосування аміодарону.

Небажані ефекти, зазначені нижче, найчастіше пов'язані з надмірним прийомом лікарського засобу; їх можна уникнути або мінімізувати ретельним дотриманням мінімальної підтримуючої дози.

Під час лікування препаратом пацієнтам рекомендовано уникати сонячного опромінення або вживати захисні заходи проти сонячного опромінення.

Безпека та ефективність аміодарону у дітей не оцінювалися у контрольованих клінічних дослідженнях.

Через можливе підвищення порога дефібриляції та/або порога стимуляції у пацієнтів з імплантованими серцевими дефібриляторами або кардіостимуляторами необхідно перевіряти цей поріг до застосування аміодарону та кілька разів після початку його застосування, а також кожного разу при коригуванні дози препарату.



Анестезія. Анестезіолог має бути попереджений перед операцією про те, що пацієнт приймає аміодарон.

Побічні ефекти хронічного лікування аміодароном може посилювати гемодинамічний ризик, пов'язаний із загальною або місцевою анестезією. Ці ефекти включають, зокрема, брадикардію, артеріальну гіпотензію, зменшення серцевого викиду та порушення серцевої провідності.

Крім того, деякі випадки гострого респіраторного дистрес-синдрому спостерігалися у ранньому післяопераційному періоді у пацієнтів, які отримували аміодарон. У зв'язку з цим рекомендовано здійснювати за такими пацієнтами ретельний нагляд під час штучної вентиляції легень (див. розділ «Побічні реакції»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. У дослідженнях на тваринах не було виявлено жодних тератогенних ефектів, тому не очікується ефектів мальформації у людей. На сьогоднішній день речовини, які спричиняють виникнення вад розвитку у людей, виявилися тератогенними у тварин під час добре проведених досліджень у двох видів.

Відповідних клінічних даних недостатньо для оцінки можливих тератогенних або фетотоксичних ефектів аміодарону при його введенні у лікувальних дозах у період I триместру вагітності.

Оскільки щитовидна залоза плода починає зв'язувати йод з 14 тижня, не очікується ніякого впливу на ембріональну щитовидну залозу, якщо препарат застосовувався до цього часу.

Надмірна кількість йоду, що надходить до організму при застосуванні даного лікарського засобу, в період прийому препарату може призвести до виникнення гіпотиреозу у плода або навіть до розвитку клінічної картини гіпотиреозу плода (розвиток зоба).

Враховуючи вплив аміодарону на щитовидну залозу плода, цей препарат протипоказаний до застосування під час вагітності, за винятком випадків, коли користь його призначення переважає ризик, пов'язаний з ним.

Період годування груддю. Аміодарон та його метаболіти, разом із йодом, екскретуються в грудне молоко у більшій кількості, ніж він наявний у плазмі матері. Враховуючи ризик розвитку гіпотиреозу в немовляти, годування груддю протипоказане у період лікування аміодароном.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Слід врахувати можливість розвитку побічних реакцій з боку нервової системи та органів зору.

Спосіб застосування та дози.

Початкове лікування. Звичайна рекомендована доза препарату – по 200 мг (1 таблетка) 3 рази на добу протягом 8-10 днів. У деяких випадках для початкового лікування використовуються більш високі дози (4-5 таблеток на добу), але завжди – протягом короткого періоду часу та під електрокардіографічним контролем.

Підтримуюче лікування. Слід застосовувати мінімально ефективну дозу. Залежно від реакції хворого на застосування препарату підтримуюча доза для дорослих може становити від ½ таблетки на добу (1 таблетка кожні 2 дні) до 2 таблеток на добу.

Діти. Безпека та ефективність застосування аміодарону у дітей не оцінювалися, тому застосування препарату дітям не рекомендується.

Передозування. Випадки гострого передозування аміодарону при застосуванні внутрішньо не недостатньо документовані. Зафіксовано кілька випадків виникнення синусової брадикардії, шлуночкових аритмій, особливо «torsades de pointes», та ураження печінки.



бути симптоматичним. Враховуючи фармакокінетичний профіль цього препарату, рекомендоване моніторування стану пацієнта, особливо функції серця, протягом досить тривалого періоду.

Аміодарон та його метаболіти не виводяться за допомогою діалізу.

Побічні реакції. Побічні ефекти класифіковані за системою органів та частотою виникнення: дуже часто (> 10 %); часто (> 1 %, < 10 %); нечасто (> 0,1 %, < 1 %); рідко (> 0,01 %, < 0,1%); дуже рідко (< 0,01 %); частота невідома (не може бути оцінена за доступними даними).

Розлади з боку органів зору.

Дуже часто. Мікродепозити у рогівці, майже у всіх дорослих осіб, зазвичай у межах ділянки під зіницею, які не вимагають відміни аміодарону. У виключних випадках вони асоційовані з кольоровими гало в осліплюючому світлі або із затуманенням зору.

Мікродепозити у рогівці представляють собою складні ліпідні відкладення та завжди є повністю оборотними після відміни препарату.

Дуже рідко. Нейропатія зорового нерва (неврит зорового нерва) з нечіткістю зору та погіршенням зору, а також, за результатами огляду очного дна, з набряком соска зорового нерва, що може прогресувати до більш або менш важкого зниження гостроти зору. Причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом аміодарону на сьогоднішній день не встановлений. Проте у разі відсутності інших очевидних причин розвитку цього побічного явища рекомендовано відмінити аміодарон.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Дуже часто. Фотосенсибілізація. Рекомендовано уникати впливу сонячного випромінювання (та ультрафіолетового випромінювання в цілому) під час лікування препаратом.

Часто. Пігментації шкіри синюшного або синюшно-сірого кольору, які виникають на тлі тривалого прийому високих добових доз препарату та повільно зникають після відміни препарату (протягом 10-24 місяців).

Дуже рідко. Еритема на тлі променевої терапії. Шкірні висипання, зазвичай неспецифічні. Екسفоліативний дерматит, хоча причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом препарату на сьогоднішній день чітко не встановлений. Алопеція.

Частота невідома.

Екзема.

Тяжкі, іноді летальні шкірні реакції, такі як токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла) та синдром Стівенса–Джонсона.

Бульозний дерматит.

Синдром DRESS (медикаментозне висипання з еозинофілією та системними симптомами).

Розлади з боку ендокринної системи.

Побічні реакції з боку щитовидної залози.

Дуже часто. За відсутності будь-яких клінічних ознак дисфункції щитовидної залози певна невідповідність рівнів гормонів щитовидної залози в крові (підвищений рівень Т4, нормальний або дещо знижений рівень Т3) не вимагає відміни препарату.

Часто. Гіпотиреоз обумовлює типові симптоми: збільшення маси тіла, непереносимість холоду, апатія, сонливість. Значне підвищення рівнів ТТГ підтверджує цей діагноз. Після припинення лікування препаратом нормальна функція щитовидної залози поступово відновлюється впродовж періоду від 1 до 3 місяців. Відміна препарату не обов'язкова: у випадку, коли застосування аміодарону необхідне, лікування цим препаратом можна продовжувати у комбінації із замісною гормональною терапією гормонами щитовидної залози із застосуванням левотироксину. Дози L-тироксину можуть бути відкориговані залежно від рівнів ТТГ.

Гіпертиреоз встановити важче: симптоматика менш виражена (незначне зменшення маси тіла, що не має причини, недостатня ефективність антиангінальних та/або антиаритмічних



лікарських засобів); у пацієнтів літнього віку спостерігаються психічні симптоми, навіть тиреотоксикоз.

Значне зниження рівнів високочутливого ТТГ підтверджує цей діагноз. У такому випадку необхідно обов'язково відмінити аміодарон, чого, як правило, достатньо для настання клінічної нормалізації протягом 3-4 тижнів. Оскільки серйозні випадки цього побічного явища можуть бути летальними, необхідно невідкладно розпочати належну терапію.

У випадку, коли причиною проблем є тиреотоксикоз (як безпосередньо, так і через його вплив на уразливу рівновагу міокарда), варіабельність ефективності синтетичних антиtireoїдних препаратів обумовлює необхідність рекомендувати прийом високих доз кортикостероїдів (1 мг/кг) протягом достатньо тривалого періоду (3 місяців). Повідомлялося про випадки гіпертиреозу тривалістю до кількох місяців після відміни аміодарону.

Інші ендокринні розлади.

Дуже рідкісні випадки СНСАГ (синдрому неадекватної секреції антидіуретичного гормону), особливо якщо аміодарон застосовують одночасно з лікарськими засобами, які можуть індукувати гіпонатріємію. Також див. «Результати досліджень».

Розлади з боку респіраторної системи, грудної клітки та середостіння.

Часто. Повідомлялося про випадки дифузного інтерстиціального або альвеолярного пневмоніту та облітеруючого бронхіоліту з пневмонією склеротичного типу, інколи з летальним наслідком. Поява задишки при фізичному навантаженні або сухого кашлю, як ізольованих, так і асоційованих із погіршенням загального стану (підвищена втомлюваність, зниження маси тіла та невелике підвищення температури тіла), потребує рентгенологічного обстеження та, при необхідності, відміни препарату, оскільки ці захворювання легень можуть призводити до легеневого фіброзу.

Рання відміна аміодарону, разом із призначенням терапії кортикостероїдами або без неї, призводять до поступового зникнення симптоматики. Клінічні ознаки зазвичай зникають протягом 3-4 тижнів; покращання рентгенологічної картини та легеневої функції відбувається повільніше (протягом кількох місяців).

Зафіксовано кілька випадків розвитку плевриту, зазвичай асоційованого з інтерстиційною пневмопатією.

Дуже рідко. Бронхоспазм, особливо у пацієнтів з бронхіальною астмою. Гострий респіраторний дистрес-синдром, в окремих випадках – з летальним наслідком, іноді у ранньому періоді після хірургічного втручання (підозрювалася можлива взаємодія з високими дозами кисню) (див. розділ «Особливості застосування»).

Частота невідома (не може бути оцінена за доступними даними). Повідомлялося про випадки легеневої кровотечі, які у деяких випадках можуть маніфестувати кровохарканням. Ці легеневі побічні ефекти часто асоційовані з пневмопатією, індукованою аміодароном.

Розлади з боку нервової системи.

Часто. Тремор або інша екстрапірамідна симптоматика. Порушення сну, в тому числі нічні жахи. Периферична сенсорно-моторна або змішана периферична нейропатія, зниження лібідо.

Нечасто. Міопатія. Периферична сенсорна, моторна або змішана нейропатія та міопатія можуть розвинутися через кілька місяців лікування, але іноді вони виникають через кілька років. Ці побічні явища, як правило, оборотні після припинення лікування. Проте одужання може бути неповним, дуже повільним та спостерігатися лише через кілька місяців після припинення прийому препарату.

Дуже рідко. Мозочкова атаксія. Доброякісна внутрішньочерепна гіпертензія, головний біль. При виникненні головного болю необхідно виконати обстеження для визначення його можливої причини.

Частота невідома. Синдром паркінсонізму, паросмія.

Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Повідомлялося про випадки ураження печінки; ці випадки діагностувалися підвищеними рівнями трансаміназ у сироватці крові. Повідомлялося про наступні побічні явища:



Handwritten signature

Дуже часто. Зазвичай помірне та ізольоване підвищення рівнів трансаміназ (у 1,5-3 рази вище норми), яке зникало після зменшення дози препарату або навіть спонтанно.

Часто. Гостре ураження печінки з підвищенням рівнів трансаміназ у крові та/або з жовтяницею, іноді летальне, яке вимагає відміни препарату.

Дуже рідко. Хронічне ураження печінки на тлі тривалого лікування препаратом. Гістологічні зміни відповідають картині псевдоалкогольного гепатиту. Оскільки клінічні та лабораторні ознаки не чітко виражені (варіабельна гепатомегалія, підвищення рівнів трансаміназ у крові у 1,5-5 разів від норми), показане регулярне моніторування функції печінки. У випадку підвищення рівнів трансаміназ у крові, навіть помірного, що виникає після прийому препарату протягом більш ніж 6 місяців, необхідно запідозрити розвиток хронічного ураження печінки. Клінічні порушення та відхилення лабораторних показників від норми зазвичай зникають після відміни препарату, хоча у кількох зареєстрованих випадках ці зміни були необоротними.

Розлади з боку серця.

Часто. Брадикардія, зазвичай помірна та дозозалежна.

Нечасто. Порушення провідності міокарда (синоатріальна блокада, AV-блокада різного ступеня).

Дуже рідко. Виражена брадикардія та, у виключних випадках, відмова синусового вузла, про які повідомлялося у кількох випадках (на тлі дисфункції синусового вузла, у пацієнтів літнього віку).

Частота невідома. Пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «torsade de pointes» (див. розділ «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Розлади з боку травного тракту.

Дуже часто. Помірні розлади травлення (нудота, блювання, дисгевзія), які зазвичай виникають на початку лікування препаратом та зникають після зменшення його дози.

Частота невідома. Панкреатит/гострий панкреатит, сухість у роті, запор.

Розлади з боку молочних залоз та репродуктивної системи.

Дуже рідко. Епідидиміт. Причинно-наслідковий зв'язок цього побічного явища з прийомом цього лікарського засобу на сьогоднішній день чітко не встановлений.

Частота невідома. Відсутність лібідо.

Розлади з боку судин.

Дуже рідко. Васкуліт.

Результати досліджень.

Рідко. Рідкісні випадки гіпонатріємії можуть свідчити про розвиток СНСАГ.

Дуже рідко. Ураження нирок з підвищенням рівня креатиніну.

Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

Дуже рідко. Тромбоцитопенія.

Частота невідома. Нейтропенія, агранулоцитоз.

Розлади з боку імунної системи.

Частота невідома. Повідомлялося про випадки ангіоневротичного набряку та/або кропив'янки. Анафілактична/анафілактоїдна реакція, і навіть шок.

Загальні розлади.

Частота невідома. Зафіксовано випадки гранульоми, головним чином гранульоми кісткового мозку.

Метаболічні та аліментарні розлади.

Частота невідома. Зниження апетиту.

Порушення з боку психіки.

Частота невідома. Сплутаність свідомості, делірій, галюцинації.

Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Частота невідома. Червоний вовчак.

Повідомлення про підозрювані небажані реакції.



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

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 tabletką 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 jednocześnie 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 defibrilacji i (lub) próg stymulacji u pacjentów z wszczęciem kardiowerter-defibrylatory lub stymulatora serca, i tym samym zaburzać działanie urządzeń. Zaleca się regularne kontrolowanie prawidłowego działania urządzeń w czasie 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 T_3 , wolna T_4 i usTSH) pozostają wiarygodne.

Amiodaron hamuje przekształcanie lewotyroksyny (T_4) do trójjodotyroniny (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 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 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, dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca powinny zwrócić uwagę lekarza.

Diagnoza jest oparta na zmniejszeniu aktywności w surowicy usTSH, 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 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 regularnego 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, ściśle 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 po zakończeniu leczenia. Najczęściej występującymi objawami są: mrowienie, oparzenia



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 przeciwpsychotyczne, 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 przeciwarrytmicznych; 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 glikoproteinę 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 i fenytoina.
 - 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 grejfrutowy hamuje cytochrom P450 3A4 i może zwiększać stężenie amiodaronu w osoczu.

Należy unikać spożywania soku grejfrutowego 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 Quinckego), 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 rogowce, 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/śródmiażdżowe 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.

Niezbyt 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 oddzielanie 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



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 przeciwartrytmiczne klasy III, kod ATC: C01BD01

Amiodaron jest lekiem przeciwartrytmicznym 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 przeciwartrytmicznych klasy I poprzez blokowanie nieaktywne kanałów sodowych. Z drugiej strony blokowanie kanałów potasowych jest typowe dla klasy III leków przeciwartrytmicznych. 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 nieznane.



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 z folii Aluminium/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**



SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Opacorden 200 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains 200 mg of amiodarone hydrochloride (*Amiodaroni hydrochloridum*).

Excipient with known effect: cochineal red, lake (E124).

Each tablet contains 0.36 mg of cochineal red, lake.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet

Pink, round, biconvex film-coated tablets.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Rhythm disturbances in the course of Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome.

Atrial fibrillation and flutter, paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias: supraventricular and nodal tachycardia when other drugs cannot be used.

Treatment of life-threatening ventricular arrhythmias (ventricular tachycardia, ventricular fibrillation) when other anti-arrhythmic drugs are ineffective.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with amiodarone should be started in the hospital and then continued under the care of a specialist.

Posology

Adults

Saturation dose

The usual treatment is 600 mg daily (3 times 200 mg) for the first week of treatment.

Maintenance dose

Take the lowest effective dose (to control heart rhythm disturbances). The dose should be determined individually for each patient, depending on their needs and therapeutic response.

Depending on individual sensitivity, the dose ranges from 100 mg to 200 mg per day.

Amiodarone may be used every other day at 200 mg daily or every day at 100 mg daily; intermittent use (two days per week) may also be used.



Children and adolescents

The safety and efficacy of the medicinal product in children and adolescents have not yet been established. The product is not recommended for use in these patients. The data currently available are described in sections 5.1 and 5.2.

Elderly patients

As with all patients, the lowest effective dose should be used. There is no evidence that elderly patients may require dosage adjustments. However, elderly patients may be more susceptible to developing bradycardia and conduction disturbances when doses are too high. Special attention should be paid to thyroid gland function (see sections 4.3, 4.4 and 4.8).

Method of administration

Oral use.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance, iodine or to any of the excipients listed in section 6.1. Each tablet of the product contains 75 mg of iodine.
- Sinus bradycardia, sinus block, sick sinus node syndrome, except in patients with an implanted pacemaker (risk of node inhibition).
- The 2nd or 3rd grade of atrioventricular block, except for patients with an implanted pacemaker.
- Use of amiodarone concomitantly with products that can cause cardiac arrhythmias like *torsades de pointes* (see section 4.5).
- Thyroid dysfunction. Thyroid function tests should be performed in all patients before starting treatment.
- Pregnancy and breast-feeding (see section 4.6).

4.4 Special warnings and precautions for use

Before starting amiodarone treatment, it is recommended to perform ECG, TSH hormone levels and serum potassium levels (hypokalemia increases the risk of cardiac arrhythmias). Monitoring of hepatic transaminase activity and ECGs are recommended during amiodarone treatment.

Because of its many severe side effects, amiodarone should be used in recurrent, life-threatening ventricular arrhythmias only if other products used prove ineffective or if the patient cannot tolerate other medications.

Treatment with this product should be administered by an experienced doctor who has access to appropriate equipment to monitor the effects of the medicine. In addition, your doctor should be prepared to address life-threatening arrhythmias that may occur after amiodarone treatment. Amiodarone can cause severe adverse reactions from the eyes, heart, lungs, liver, thyroid gland, skin, and peripheral nervous system (see section 4.8). Because the onset of these side effects may be delayed, patients on long-term treatment should be closely monitored. Adverse effects are usually dose-related, so patients should be given the lowest effective maintenance dose.

Before surgery, inform the anaesthesiologist that the patient is taking amiodarone (see sections 4.5 and 4.8).

Severe bradycardia and heart block

Cases of severe bradycardia and heart block have been observed during concomitant use of amiodarone with sofosbuvir.

Bradycardia usually occurred within hours or days, but cases have also been observed in which this time was longer, most commonly up to 2 weeks after initiation of HCV treatment.

Amiodarone should be given to patients taking sofosbuvir only if other alternative anti-arrhythmic drugs are contraindicated or not tolerated.



If concomitant use of amiodarone is necessary, inpatient monitoring of cardiac function is recommended for the first 48 hours after initiation of concomitant administration. After this time, heart rate should be monitored in an outpatient setting or independently by the patient, daily for at least the first 2 weeks of treatment.

Because of the long half-life of amiodarone, cardiac function should also be monitored as described above in patients who have discontinued amiodarone within the past several months and are about to begin taking sofosbuvir.

Patients taking amiodarone concomitantly with sofosbuvir should also be advised of the risk of bradycardia and heart block symptoms and the need to seek urgent medical attention if they occur.

Heart disorders (see section 4.8)

Excessive doses of amiodarone may cause severe bradycardia and conduction disturbances with an emerging rhythm originating solely from the ventricles, especially in elderly patients or those treated with cardiac glycosides. In such cases, amiodarone treatment should be discontinued. If necessary, β -adrenergic drugs or glucagon may be given.

Because of the long half-life of amiodarone, pacemaker implantation should be considered for severe and symptomatic bradycardia.

Oral amiodarone is not contraindicated in patients with latent or symptomatic heart failure. However, caution should be exercised especially if existing heart failure could become worse. In these cases, amiodarone may be used with other medications.

The pharmacological effects of amiodarone cause changes in the ECG: prolongation of the QT interval (associated with prolongation of the repolarization period) with possible U-wave formation and T-wave disruption. However, these changes do not cause toxic effects.

In elderly patients, heart rate may decrease significantly.

If the 2nd or 3rd grade of atrioventricular block, sinus block, or bipolar block occurs, treatment should be discontinued.

Amiodarone exhibits weak proarrhythmic activity. A new type of cardiac arrhythmia or worsening of treated cardiac arrhythmias has been reported, sometimes fatal. This is important, but it is difficult to distinguish whether it is due to the lack of efficacy of a medicine that has proarrhythmic effects or is related to the severity of the cardiac arrhythmia. The proarrhythmic effects of amiodarone are particularly the result of interactions with other drugs and electrolyte disturbances (see sections 4.5 and 4.8). Regardless of QT interval prolongation, amiodarone has low activity of causing cardiac arrhythmias *torsades de pointes*.

ECG and serum potassium levels are recommended before starting amiodarone treatment. ECG monitoring is also recommended during treatment.

Amiodarone may increase the defibrillation and/or pacing threshold in patients with an implantable cardioverter-defibrillator or pacemaker, and thus impair the effectiveness of these devices. It is advisable to regularly check for proper functioning of the device after starting treatment or when adjusting the dosage.

Endocrine disorders (see section 4.8)

Amiodarone may cause hypothyroidism or hyperthyroidism, especially in patients with a history of thyroid disorders.

Clinical and biological monitoring (including usTSH) should be performed in all patients prior to initiating treatment. Monitoring should be done during treatment every 6 months and for several months after treatment ends. This is especially important in elderly patients.



In patients with a history indicating an increased risk of thyroid disorders, regular monitoring of thyroid function is recommended. If thyroid dysfunction is suspected, serum usTSH activity should be tested.

Amiodarone contains iodine and may thus affect the uptake of radioactive iodine. In contrast, thyroid function test results (free T₃, free T₄ and usTSH) remain reliable.

Amiodarone hams the conversion of levothyroxine (T₄) to triiodothyronine (T₃) in the periphery and may occasionally cause biochemical changes in patients with normal thyroid function (increase in serum free T₄ activity; free T₃ activity is slightly decreased or even at normal levels). In these cases, there is no reason to discontinue treatment unless there are clinical or biological (usTSH) signs of thyroid disease.

Hypothyroidism

Hypothyroidism may be suspected if the following symptoms occur: weight gain, cold intolerance, decreased activity, severe bradycardia. The diagnosis is based on increased serum usTSH activity and an enhanced TSH response to TRH. T₃ and T₄ activities may be decreased. Normal thyroid function is usually achieved within 3 months after completion of treatment. In life-threatening situations, treatment with amiodarone may be continued, in combination with levothyroxine. The dose of levothyroxine is adjusted according to TSH activity.

Hyperthyroidism

Hyperthyroidism may occur during treatment or up to several months after amiodarone treatment is completed. Clinical symptoms such as weight loss, weakness, restlessness, increased heart rate, onset of cardiac arrhythmias, angina, congestive heart failure should come to the attention of your doctor.

Diagnosis is based on decreased serum usTSH activity, increased T₃ activity, and decreased TSH response to TRH. Increased rT3 activity may also occur.

If hyperthyroidism occurs, amiodarone should be discontinued. Resolution of symptoms usually occurs several months after discontinuation of amiodarone therapy, although severe cases of hyperthyroidism, sometimes fatal, have been reported.

Clinical improvement is preceded by normal laboratory findings of thyroid function.

Antithyroid drugs are used to treat severe hyperthyroidism; high doses of these drugs may be necessary at the beginning of treatment. These are not always effective, so corticosteroids (e.g. 1 mg/kg prednisolone) may be needed for several weeks.

Eye disorders (see section 4.8)

If blurred vision or decreased visual acuity occurs, a complete ophthalmologic examination, including an ophthalmoscope, should be performed immediately. The occurrence of optic nerve neuropathy and/or optic neuritis requires termination of amiodarone treatment because of the possibility of developing blindness. It is also recommended to have an eye exam once a year, even if blurred vision or decreased visual acuity has not occurred.

Hepatic and biliary disorders (see section 4.8)

Amiodarone has been linked to the occurrence of various liver disorders, including cirrhosis, hepatitis, jaundice, and hepatic failure. There have been reports of deaths occurring, particularly with long-term treatment; however, these have rarely occurred soon after initiation of intravenous amiodarone administration. It is recommended to monitor liver function, especially transaminases, before treatment and every 6 months thereafter.

At the beginning of treatment, increases in liver enzymes may occasionally occur (1.5 to 3 times above the normal range). These abnormalities may resolve when the amiodarone dose is reduced or sometimes spontaneously.

Cases of severe hepatic impairment with elevated transaminase activity and/or jaundice have been reported. In such cases, treatment should be discontinued.



Cases of chronic hepatic impairment have been reported. Altered laboratory findings (aminotransferase activity exceeding 1.5-5 times the normal range) and clinical symptoms (hepatomegaly) resulting from oral amiodarone administration for more than 6 months suggest this diagnosis. Regular close monitoring of liver function is recommended. Abnormal clinical and laboratory findings usually resolve when amiodarone treatment is discontinued; however, cases have been reported ending in death.

Histologic findings may resemble pseudo-alcoholic hepatitis and may be variable and include cirrhosis.

Although there are no reports in the literature of increased adverse reactions to alcohol, patients should be advised to limit alcohol consumption during amiodarone treatment.

Nervous system disorders (see section 4.8)

Amiodarone may cause sensorimotor peripheral neuropathy and/or myopathy. Both of these disorders can be severe. Their resolution usually occurs within a few months after amiodarone withdrawal, but may sometimes be incomplete.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (see section 4.8)

The occurrence of dyspnoea and non-productive cough may be related to amiodarone lung toxicity (hypersensitivity pneumonitis, alveolar/interstitial pneumonitis or fibrosis, pleurisy, inflammatory bronchiolitis with pneumonia). Symptoms may include dyspnoea (which may be severe and unrelated to heart disease), non-productive cough, and worsening of the patient's general condition (fatigue, weight loss, and fever). The onset is usually slow, but disease progression can be rapid. While most of the cases occurred during long-term treatment, a few were reported shortly after treatment began.

Patients should be carefully examined, including a chest radiograph, before starting treatment. If lung toxicity is suspected during treatment, these studies should be repeated along with additional tests to assess lung function, and if possible, evaluate "transfer factor". Primary radiographic changes may be difficult to distinguish from pulmonary venous congestion. Toxic effects on the lungs may be reversible (with or without corticosteroid treatment) if amiodarone treatment is stopped promptly. Clinical symptoms often resolve within a few weeks, while improvement in radiographic changes and lung function is slower. In some patients, the condition may become worse despite amiodarone withdrawal.

Skin and subcutaneous tissue disorders (see section 4.8)

Advise patients to avoid exposure to sunlight during treatment and to use sunlight protection during treatment. Amiodarone causes photosensitivity that may persist for up to several months after stopping treatment. The most common symptoms are tingling, burning, and erythema, occurring on the surface of skin that has been exposed to sunlight, but phototoxic reactions with blistering have also been observed.

Severe skin reactions

Discontinue amiodarone treatment immediately if you develop skin reactions during its use that may indicate Stevens-Johnson syndrome (SJS) (progressive blistering rash or mucosal lesions, fever, and arthralgia) or toxic epidermal necrolysis (TEN) (a severe violent disease characterised by bursting giant subepidermal blisters, extensive erosions on the skin, crusting of large patches of epidermis, and fever), bullous dermatitis, and drug-induced reaction with eosinophilia and generalised symptoms (DRESS). These symptoms can be life-threatening for the patient and can even lead to death.

Interactions with other drugs (see section 4.5)

Concomitant use of amiodarone with the following drugs: beta-blockers, calcium channel antagonists that decrease heart rate (verapamil, diltiazem), laxatives that may cause hypokalaemia is not recommended.

The product contains cochineal red lake (E124), which may cause allergic reactions.



4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

- Drugs that cause heart rhythm disorders like *torsades de pointes* or that prolong the QT interval
 - Drugs that cause heart rhythm disorders like *torsades de pointes*.

Use of amiodarone with other drugs that may cause torsades de pointes is contraindicated (see section 4.3) due to an increased risk of *torsades de pointes*; these drugs include:

- class Ia anti-arrhythmic drugs: quinidine, disopyramide, procainamide;
- class III anti-arrhythmic drugs: sotalol, bretylium, bepridil;
- erythromycin (given intravenously), cotrimoxazole, or pentamidine (given by injection);
- antipsychotic medications such as chlorpromazine, thioridazine, flufenazine, pimozide, haloperidol, amisulpiride, sertindole;
- lithium products and tricyclic antidepressants, such as doxepin, maprotiline, amitriptyline;
- some antihistamines: terfenadine, astemizole, mizolastine;
- anti-malarial drugs: quinine, chloroquine, mefloquine, halofantrine;
- vincamine;
- cisapride;
- moxifloxacin.

- Drugs that prolong the QT interval

Concomitant administration of amiodarone with drugs with known QT-prolonging effects (e.g. clarithromycin) must be based on a careful assessment of the risks and benefits for each patient, as the risk of cardiac arrhythmias *torsades de pointes* may increase. The patient should be monitored for QT interval prolongation.

Fluoroquinolones should be avoided for patients taking amiodarone (concomitant use with moxifloxacin is contraindicated).

- Drugs that slow the heart rate or cause abnormalities in the automaticity or conduction of the heart. Concomitant use of amiodarone with these drugs is not recommended.

Beta-blockers and some calcium antagonists (verapamil, diltiazem) may cause impaired node automaticity (significant bradycardia) and disrupt conduction.

- Drugs that may cause hypokalemia
 - Concomitant use of amiodarone with hypokalemia-inducing laxatives is not recommended because concomitant use increases the risk of cardiac arrhythmias *torsades de pointes*; other laxatives may be used.
 - Use caution when using amiodarone with the following medications that can cause hypokalemia and/or hypomagnesemia:
 - diuretics,
 - systemic corticosteroids,
 - tetracosactide,
 - intravenous amphotericin B.

Do not allow hypokalemia to develop and compensate for existing hypokalemia. The QT interval should be monitored. If *torsades de pointes* arrhythmias occur, antiarrhythmic drugs should not be used; a pacemaker should be placed and intravenous magnesium may be given.

- Drugs used for general anaesthesia

Caution is advised in patients undergoing general anaesthesia and patients receiving high doses of oxygen.

Patients treated with amiodarone who are scheduled for anaesthesia are at potential risk for adverse effects such as atropine-resistant bradycardia, hypotension, conduction disturbances, and decreased cardiac minute volume.



A few very rare cases of severe respiratory distress (adult acute respiratory distress syndrome), sometimes fatal, have been observed, usually occurring shortly after completion of surgery. This may be related to interaction with oxygen administered in high concentrations. Before surgery, inform your anaesthesiologist that you are using amiodarone.

Effects of amiodarone on other medicinal products

Amiodarone and/or its metabolite, desethyl amiodarone, inhibit CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6, and P-glycoprotein and may increase exposure to their substrates.

Because of the long half-life of amiodarone, interactions may occur even months after amiodarone treatment is discontinued.

- P-glycoprotein substrates

Amiodarone is an inhibitor of P-glycoprotein. Concomitant use of amiodarone with P-glycoprotein substrates is thought to increase the patient's exposure to them.

- Digitalis glycosides

Sinus node dysfunction, automaticity (excessive bradycardia), and atrioventricular conduction (synergistic effects) may occur; in addition, an increase in plasma digoxin concentration is possible due to a decrease in digoxin clearance.

ECG monitoring and plasma digoxin levels. The patient should be observed for clinical signs of digitalis glycoside toxicity. Dosage adjustment of digitalis glycosides may be necessary.

- Dabigatran

Caution should be exercised when amiodarone is used concomitantly with dabigatran because of the risk of bleeding. It may be necessary to adjust the dose of dabigatran.

- CYP 2C9 substrates

Amiodarone increases plasma concentrations of CYP 2C9 substrates such as warfarin or phenytoin by inhibiting cytochrome CYP 2C9.

- Warfarin

The combination of warfarin and amiodarone may intensify the effects of an oral anticoagulant, hence the risk of bleeding. Regular monitoring of the prothrombin time (international normalized ratio, INR) is necessary to adjust doses of oral anticoagulants, both during and after amiodarone treatment.

- Phenytoin

The combination of phenytoin and amiodarone can lead to phenytoin overdose causing neurological symptoms. Keep the patient under close observation and reduce the dose of phenytoin and determine the plasma concentration of phenytoin immediately after signs of overdose (neurologic symptoms).

- CYP P450 3A4 substrates

Concomitant use of drugs metabolised by cytochrome CYP3A4 and amiodarone, a CYP 3A4 inhibitor, may increase serum concentrations of these drugs and increase their toxic effects.

- Cyclosporine

Concomitant use with amiodarone may result in a doubling of plasma cyclosporine concentrations. The dose of cyclosporine should be adjusted.

- Statins metabolised by CYP 3A4 e.g. simvastatin, atorvastatin, lowastatin (increased risk of muscle toxicity). It is recommended that statins not metabolised by CYP3A4 be administered with amiodarone.

- Other drugs metabolised by CYP 3A4: lidocaine, syrolimus, tacrolimus, sildenafil, fentanyl, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine, colchicine.

- CYP 2D6 substrates

- Flecainide

Concomitant use of amiodarone and flecainide may increase plasma concentration of flecainide due to inhibition of cytochrome CYP 2D6. Therefore, the dosage of flecainide should be adjusted.

Effects of other products on amiodarone



CYP 3A4 and CYP 2C8 inhibitors may potentially inhibit amiodarone metabolism and increase amiodarone exposure.

It is recommended to avoid CYP 3A4 inhibitors during amiodarone treatment.

Grapefruit juice inhibits cytochrome P450 3A4 and may increase plasma concentrations of amiodarone. Avoid consuming grapefruit juice while taking amiodarone orally.

Other drug interactions with amiodarone (see section 4.4)

Concomitant use of amiodarone with sofosbuvir may lead to severe symptomatic bradycardia. If concomitant administration cannot be avoided, monitoring of cardiac function is recommended (see section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Due to the effects of amiodarone on the foetal thyroid gland, use of the product during pregnancy is contraindicated.

If termination of amiodarone treatment before planned pregnancy is considered because of its long half-life, the real risk of recurrence of life-threatening arrhythmias should be assessed in relation to the unknown possible risks to the foetus.

Breast-feeding

Amiodarone passes into breast milk in significant amounts, the use of the product during breast-feeding is contraindicated.

Fertility

No data are available on the effects of amiodarone on fertility in humans.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Opacorden may affect your ability to drive and operate machines due to the potential for visual impairment side effects.

4.8 Undesirable effects

The following side effects are listed based on system organ class and using the following convention: very common $\geq 1/10$, common $\geq 1/100$ to $< 1/10$, uncommon $\geq 1/1,000$ to $< 1/100$, rare $\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$, very rare $< 1/10,000$, not known (frequency cannot be estimated from the available data).

Blood and lymphatic system disorders

Very rare: haemolytic anaemia, aplastic anaemia, thrombocytopenia.

Not known: neutropenia, agranulocytosis.

Immune system disorders

Not known: angioedema (Quincke's oedema), anaphylactic reaction, anaphylactic shock.

Endocrine disorders (see section 4.4)

Common: hypothyroidism, hyperthyroidism (sometimes fatal).

Very rare: syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH).

Metabolism and nutrition disorders

Not known: decreased appetite.

Psychiatric disorders

Common: decreased libido.



Not known: delirium (including confusion), hallucinations.

Nervous system disorders

Common: tremors of extrapyramidal origin (transient after dose reduction or amiodarone withdrawal), nightmares, sleep disturbances.

Uncommon: sensorimotor peripheral neuropathy and/or myopathy, usually transient after termination of amiodarone treatment (see section 4.4).

Very rare: cerebellar ataxia, slight increase in intracranial pressure (pseudo brain tumour), headache, dizziness.

Not known: parkinsonism, olfactory disturbances.

Eye disorders

Very common: microglobules in the cornea that form just below the pupil. They may be accompanied by seeing a coloured envelope of objects when looking in harsh light or blurred vision.

Very rare: neuropathy and/or optic neuritis, which may cause blindness (see section 4.4).

Cardiac disorders

Common: bradycardia, usually moderate and dose-dependent.

Uncommon: occurrence or worsening of cardiac arrhythmias, sometimes with cardiac arrest (see sections 4.4 and 4.5), myocardial conduction disturbances (sinus atrial block, atrioventricular block of various degrees) (see section 4.4).

Very rare: significant bradycardia or sinus node arrest in patients with sinus node dysfunction and/or in elderly patients.

Not known: rhythm disorders like *torsades de pointes*.

Vascular disorders

Very rare: vasculitis.

Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders

Common: toxic damage to lung tissue (allergic alveolitis, alveolar/interstitial pneumonitis or pulmonary fibrosis, pleurisy, inflammatory bronchiolitis with pneumonia), sometimes fatal (see section 4.4).

Very rare: bronchospasm in patients with severe respiratory failure and especially in patients with bronchial asthma, acute respiratory distress syndrome, sometimes fatal, especially immediately after surgery (possible interaction with oxygen in high concentrations) (see sections 4.4 and 4.5).

Not known: pulmonary haemorrhage.

Gastrointestinal disorders

Very common: mild gastrointestinal disturbances (nausea, vomiting, taste disturbances) usually occurring during the saturating dose and resolving after amiodarone dose reduction.

Common: constipation.

Uncommon: dry mouth.

Not known: pancreatitis (acute).

Hepatic and biliary disorders (see section 4.4)

Very common: Isolated increases in serum aminotransferases, which are usually moderate in severity (1.5-3 times above the normal range), occurring early in treatment. These abnormalities may return to normal values when the drug dose is reduced or spontaneously.

Common: acute hepatic impairment accompanied by high serum aminotransferase activity and/or jaundice, including hepatic failure, which can sometimes be fatal.

Very rare: chronic liver disease (pseudo-alcoholic hepatitis, cirrhosis), sometimes fatal.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Very common: photosensitivity (see section 4.4).

Common: eczema, a dark grey or bluish colouration of the skin during long-term use of high doses of amiodarone that resolves slowly after termination of amiodarone treatment.

Very rare: erythema during radiotherapy treatment, skin rashes, usually non-specific.



dermatitis, alopecia.

Not known: urticaria, severe skin reactions such as toxic epidermal necrolysis (TEN), Stevens-Johnson syndrome (SJS), bullous dermatitis, drug induced dermatitis with eosinophilia and generalised symptoms (DRESS).

Reproductive system and breast disorders

Very rare: epididymitis, impotence.

General disorders and administration site conditions

Not known: granuloma, marrow suppression.

Investigations

Very rare: increased creatinine levels in the blood.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Department for Monitoring Undesirable Effects of Medicinal Products of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warsaw

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Website: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Side effects may also be reported to the responsible Marketing Authorisation Holder.

4.9 Overdose

There is limited information regarding amiodarone overdose after oral administration. Several cases of sinus bradycardia, heart block, ventricular tachycardia, arrhythmias *torsades de pointes*, circulatory failure, and liver damage have been reported.

In case of overdose, treatment should be symptomatic. Gastric lavage may be used to reduce absorption. Patients with cardiac arrhythmias should be monitored especially closely. If bradycardia occurs, β -adrenergic drugs or glucagon may be given.

Spontaneously resolving attacks of ventricular tachycardia may also occur. Given the pharmacokinetics of amiodarone, appropriate and prolonged monitoring of the patient's condition, especially his cardiac parameters, is recommended.

For both amiodarone and its metabolites, dialysis is ineffective.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: class III anti-arrhythmic drugs, ATC code: C01BD01

Amiodarone is an anti-arrhythmic drug belonging to Vaughan-Williams class III. Prolongs the duration of the membrane potential of all myocardial cells, prolongs the refractory period, and incompetently blocks α - and β -adrenergic receptors. Amiodarone acts similarly to class I anti-arrhythmic drugs by blocking inactive sodium channels. On the other hand, potassium channel blockade is typical of class III anti-arrhythmic drugs. The refractory period is prolonged in all cardiac tissues. Amiodarone inhibits conduction in the atria and atrioventricular node. As a result of its



the heart rate decreases, the PR and QT segments lengthen, the T wave flattens, the U segment appears, and the shape of the T wave may change.

Amiodarone dilates coronary arteries and reduces peripheral vascular resistance. However, long-term use of amiodarone does not significantly affect hemodynamics. Amiodarone administered intravenously at a dose of 10 mg/kg has a weak negative inotropic effect. This action is rarely the cause of treatment discontinuation in patients with congestive heart failure.

Children and adolescents

Controlled studies have not been conducted with children and adolescents.

Published studies of 1118 paediatric patients with various types of cardiac arrhythmias evaluated the safety of amiodarone. The following dosages have been used in clinical trials with paediatric patients: oral administration:

- saturation dose: 10 to 20 mg/kg per day for 7 to 10 days (or 500 mg/m² per day if converted to m²),
- maintenance dose: the lowest effective dose was used; depending on individual patient response, doses in the range of 5 to 10 mg/kg/day (or 250 mg/m² per day if converted to m²) were used.

intravenous use:

- saturation dose: 5 mg/kg for 20 minutes to 2 hours,
- maintenance dose: 10 to 15 mg/kg daily for several hours to several days.

If necessary, oral therapy may be started at the same time with the usual saturating dose.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

The bioavailability of amiodarone after oral administration is approximately 35 to 55%. This is due to slow and partial absorption from the gastrointestinal tract. The amount of drug absorbed may vary from person to person, due to a significant first-pass effect.

Distribution

Amiodarone is 97% bound to plasma proteins and is largely accumulated in adipose and muscle tissue. The ratio of amiodarone concentration in muscle cells to serum concentration is greater than 20:1 and for adipose tissue is 300:1.

Biotransformation

Amiodarone is metabolized in the liver to an active metabolite, desethylamiodarone (DEA), which is deposited in tissues to an even greater extent. Animal studies have shown that this metabolite has similar pharmacological effects to amiodarone.

Drug concentrations in patients treated with amiodarone for many years decline for weeks or months after the drug is discontinued.

According to the literature, the therapeutic concentration of amiodarone is 0.5-2.0 µg/mL.

Due to accumulation in tissues, saturating doses are given at the beginning of treatment.

Elimination

Amiodarone is mainly eliminated by hepatic metabolism, where it is broken down to DEA, and excreted in the bile. To a negligible extent, amiodarone and its metabolite are excreted in the urine. Renal function does not affect amiodarone excretion. The removal of amiodarone from the body occurs in two phases. The first step involves elimination from tissues with high blood flow (serum amiodarone concentrations are halved in 2.5 to 10 days). Further elimination is much slower (26-107 days), which is related to the release of amiodarone from poorly circulated tissues such as adipose tissue.

The half-life of amiodarone after oral administration is 14 to 30 days and that of its metabolite is approximately 61 days.

Amiodarone and its metabolite cross the placental barrier in 10 to 15% and are also secreted in breast milk.

Controlled studies have not been conducted with children and adolescents.



In the few published, available data on amiodarone use in children, no differences were found compared with adults.

5.3 Preclinical safety data

During a 2-year amiodarone carcinogenicity study conducted in rats, an increase, at clinically relevant values, in the incidence of thyroid follicular neoplasms (adenomas and/or carcinomas) was observed in both sexes. Since the mutagenicity results were negative, it is concluded that an epigenetic mechanism, more than a genotoxic one, is responsible for the formation of this type of cancer. No tumours were observed in mice, but dose-dependent hypertrophy of thyroid follicles was observed. These effects on the thyroid gland in rats and mice are most likely due to the effects of amiodarone on the synthesis and/or release of thyroid hormones. The relevance of these observations to humans is small.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Tablet core:

Potato starch
Gelatin
Talc
Silica, colloidal anhydrous
Magnesium stearate

Coating composition:

Hypromellose
Macrogol 6000
Cochineal red, lake (E124)
Talc
Propylene glycol
Titanium dioxide

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

2 years

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.
Store in original carton.

6.5 Nature and contents of container

Aluminum/PVDC film blister in a cardboard box.
60 tablets

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements.



7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
 Str. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER

Authorisation No. R/0868

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 14 November 1989
 Date of latest renewal: 28 August 2013

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

26 January 2022



Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Opacorden, 200 mg, tabletki powlekane

Amiodaroni hydrochloridum

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Opacorden i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Opacorden
3. Jak stosować lek Opacorden
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Opacorden
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Opacorden i w jakim celu się go stosuje

Lek Opacorden zawiera amiodaron - substancję należącą do grupy leków antyarytmicznych, które pomagają przywrócić regularną pracę serca.

Lek Opacorden jest stosowany w leczeniu i zapobieganiu:

- zaburzeń rytmu serca w przebiegu zespołu Wolffa-Parkinsona-White'a (WPW);
- migotania i trzepotania przedsionków, napadów tachyarytmii nadkomorowych: częstoskurczu nadkomorowego i węzłowego, gdy inne leki nie mogą być zastosowane;
- groźnych dla życia komorowych zaburzeń rytmu (częstoskurcz komorowy, migotanie komór), gdy inne leki antyarytmiczne są nieskuteczne.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Opacorden

Kiedy nie stosować leku Opacorden:

- jeśli pacjent ma uczulenie na amiodaron lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent ma uczulenie na jod (każda tabletkę leku Opacorden zawiera 75 mg jodu); w razie wystąpienia objawów uczulenia, takich jak swędząca wysypka, trudności z przełykaniem i oddychaniem lub obrzęk warg, twarzy, gardła i języka, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem;
- jeśli pacjent miał lub ma obecnie chorobę tarczycy; przed leczeniem amiodaronem należy wykonać badania czynności tarczycy;
- jeśli pacjent stosuje leki, które mogą wywołać *torsades de pointes* (zagrożające życiu nieregularne bicie serca);
- jeśli pacjent ma bradykardię zatokową (bardzo wolne bicie serca, poniżej 50 uderzeń na minutę), blok zatokowo-predsionkowy, zespół chorego węzła zatokowego, z wszczepionym stymulatorem (ryzyko zahamowania czynności węzła);
- jeśli pacjent ma blok przedsionkowo-komorowy II° lub III°, z wyjątkiem pacjenta z wszczepionym stymulatorem;



- w ciąży i w okresie karmienia piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Opacorden należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując lek:

- u pacjentów z niewydolnością serca;
- u pacjentów w podeszłym wieku, pacjentów z zaburzeniami czynności tarczycy w wywiadzie, wolem lub innymi schorzeniami tarczycy, ze względu na możliwość wystąpienia niedoczynności lub nadczynności tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów, oraz okresowo w jego trakcie, a także kilka miesięcy po jego zakończeniu lekarz zleci wykonanie badania czynności tarczycy;
- u pacjentów po operacjach pomostów naczyniowych (*by-pass*) stosujących amiodaron może rozwinąć się niedociśnienie krwi;
- u pacjentów po zabiegach chirurgicznych, ze względu na możliwość wystąpienia zespołu ostrej niewydolności oddechowej.

Jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie lek zawierający sofosbuwir stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C i amiodaron, może to spowodować zagrażające życiu spowolnienie bicia serca. Lekarz może rozważyć alternatywne leczenie. Jeśli konieczne jest leczenie amiodaronem i sofosbuwirem, może być konieczne dodatkowe monitorowanie czynności serca.

Należy natychmiast poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje lek zawierający sofosbuwir w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C, a podczas leczenia wystąpi:

- wolne lub nieregularne bicie serca lub problemy dotyczące rytmu serca;
- duszność lub nasilenie istniejącej duszności;
- ból w klatce piersiowej;
- zawroty głowy;
- kołatanie serca;
- stan bliski omdlenia lub omdlenie.

Przed zabiegiem chirurgicznym należy bezwzględnie poinformować anestezjologa o przyjmowaniu przez pacjenta leku Opacorden. U pacjentów leczonych amiodaronem poddanych narkozie istnieje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: spowolnione bicie serca, niskie ciśnienie krwi i zaburzenia pracy serca.

Stosowanie leku Opacorden powoduje nieszkodliwe dla zdrowia zmiany w badaniu EKG.

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

Zbyt duże dawki leku Opacorden, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku lub przyjmujących glikozydy nasercowe, mogą spowodować wystąpienie ciężkiej bradykardii (bardzo wolne bicie serca) i zaburzeń przewodzenia. W takim wypadku lekarz zaleci odstawienie leku Opacorden.

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, splezieniem 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 jego zgonu.

U większości pacjentów stosujących lek (zwłaszcza długotrwale) amiodaron lub jego metabolity odkładają się w rogówce oka, zwykle jednak nie powoduje to żadnych patologii wzroku. U niektórych pacjentów mogą wystąpić zaburzenia widzenia (np. widzenie tęczy).



źródła światła, światłowstręt czy suchość oka). W przypadku wystąpienia niewyraźnego widzenia lub obniżenia ostrości wzroku należy niezwłocznie zgłosić się do okulisty, który przeprowadzi kompleksowe badanie okulistyczne.

Podczas leczenia lekarz zaleci badania czynności wątroby (oznaczenie aktywności enzymów AspAT, AlAT), ponieważ zmianom mogą ulegać parametry funkcji wątroby. Ponadto mogą wystąpić ostre zaburzenia czynności wątroby, czasem równocześnie z żółtaczką. Zaburzenia te są odwracalne i ustępują po zaprzestaniu leczenia. Podczas długotrwałego leczenia może wystąpić przewlekła niewydolność wątroby.

Z uwagi na toksyczny wpływ leku na płuca, przed rozpoczęciem leczenia zaleca się dokładne badanie kliniczne pacjentów i lekarz może rozważyć badanie radiologiczne płuc. W przypadku wystąpienia w czasie stosowania leku duszności lub kaszlu, które mogą świadczyć o toksycznym działaniu leku na płuca, należy skontaktować się z lekarzem, który zaleci dodatkowo wykonanie badania czynnościowego płuc (spirometria).

Lek może prowadzić do wystąpienia neuropatii obwodowych (choroba nerwów) oraz miopatii (choroba mięśni) o ciężkim przebiegu. Ustąpienie objawów występuje zwykle po kilku miesiącach od zaprzestania leczenia, w niektórych przypadkach może jednak nie być całkowite.

U pacjentów z wszczepionym kardiowerter-defibrylatorem lub stymulatorem serca zaleca się regularne kontrolowanie prawidłowego działania urządzenia po rozpoczęciu leczenia lub przy zmianie dawkowania.

Światło słoneczne

Należy unikać ekspozycji na światło słoneczne i stosować środki chroniące przed światłem słonecznym w czasie leczenia. Opacorden powoduje nadwrażliwość na światło, która może utrzymywać się przez kilka miesięcy od zaprzestania leczenia. Najczęściej występującymi objawami nadwrażliwości na światło są: mrowienie, oparzenia i rumień.

W wyniku długotrwałego stosowania leku, skóra może zabarwić się na niebiesko-szary kolor.

Dzieci

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

Lek Opacorden a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Nie wolno stosować leku Opacorden jednocześnie z:

- lekami stosowanymi w zaburzeniach rytmu serca (takimi jak: sotalol, chinidyna, prokainamid, dyzopiramid, beprydyl czy bretylium);
- lekami przeciw zakażeniom (erytromycyna podawana dożylnie), kotrimoksazol, pentamidyna (podawana w postaci wstrzykiwań), moksyflokscyna);
- winkaminą lub cyzaprydem;
- lekami stosowanymi w schizofrenii (chloropromazyna, tiorydazyna, flufenazyna, pimozyd, haloperydol, amisulpiryd lub sertindol);
- lekami na inne zaburzenia psychiczne (produkty litu, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, np. doksepina, maprotylina, amitryptylina);
- lekami stosowanymi w malarii (chinina, meflochina, chlorochina, halofantryna);
- lekami przeciwalergicznymi (terfenadyna, astemizol, mizolastyna).

Należy poinformować lekarza o stosowaniu:

- leków, które w zapisie EKG (elektrokardiogram) wydłużają odcinek QT, np. z grupy fluorochinolonów stosowanych w zakażeniach (cyprofloksacyna, ofloksacyna, levofloksacyna);
- leków stosowanych w chorobach serca np. leki beta-adrenolityczne (propranolol).



- leków z grupy antagonistów wapnia stosowanych w bólu w klatce piersiowej (dławica piersiowa) lub na obniżenie ciśnienia krwi (werapamil, diltiazem);
- niektórych leków przeczyszczających (stosowanych w leczeniu zaparć) jak bisakodyl czy senes;
- sofosbuviru (lek stosowany w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C).

Niżej wymienione leki mogą nasilać działania niepożądane podczas jednoczesnego stosowania z lekiem Opacorden:

- amfoterycyna B podawana dożylnie - lek przeciwgrzybiczy;
- leki przeciwzapalne - kortykosteroidy stosowane ogólnoustrojowo, np. hydrokortyzon, betametazon, prednizolon;
- leki moczopędne;
- leki stosowane w znieczuleniu ogólnym lub duże stężenie tlenu podawane podczas zabiegów operacyjnych;
- tetrakozaktyd (lek stosowany do badania pewnych zaburzeń hormonalnych).

Lek Opacorden może nasilać działanie następujących leków:

- cyklosporyna, takrolimus i syrolimus - leki stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepu;
- leki obniżające stężenie cholesterolu - statyny np. symwastatyna, prowastyna.
- sildenafil - lek stosowany w leczeniu zaburzeń erekcji;
- fentanyl - silny lek przeciwbólowy;
- dihydroergotamina, ergotamina - leki przeciwmigrenowe;
- midazolam, triazolam - leki stosowane w stanach lękowych i w celu uspokojenia przed zabiegami operacyjnymi;
- kolchicyna - lek stosowany w dnie moczanowej;
- flekainid - lek stosowany w leczeniu arytmii: leczenie będzie prowadzone pod ścisłą kontrolą;
- lidokaina - lek stosowany głównie do miejscowego znieczulenia;
- warfaryna, dabigatran - leki regulujące krzepnięcie krwi;
- fenytoina - lek stosowany w leczeniu napadów padaczkowych;
- digoksyna - lek stosowany w chorobach serca.

Lek Opacorden z jedzeniem, pić i alkoholem

Nie należy pić soku grejpfrutowego podczas stosowania leku Opacorden.

Należy ograniczyć picie alkoholu podczas stosowania leku Opacorden, ponieważ zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń wątroby. Należy poinformować lekarza o ilości spożywanego alkoholu.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Leku nie wolno przyjmować w czasie ciąży, ponieważ może powodować uszkodzenia płodu.

Leku nie wolno przyjmować w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

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

Lek Opacorden zawiera czerwień koszenilową, lak (E124)

Lek może powodować reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Opacorden

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości



się do lekarza lub farmaceuty.

- Lek należy przyjmować doustnie, popijając wodą.
- Tabletkę należy połknąć w całości. Nie należy tabletki rozgniatać ani żuć.

Dorośli

Należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę (umożliwiającą kontrolowanie zaburzeń rytmu serca).

- Zwykle stosuje się dawkę nasycającą 200 mg (1 tabletka) 3 razy na dobę przez tydzień.
- W zależności od stanu pacjenta i odpowiedzi na leczenie lekarz może zdecydować o zwiększeniu lub zmniejszeniu dawki leku. Dawka podtrzymująca 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).

Stosowanie u dzieci

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u dzieci. Lekarz zdecydował o podaniu odpowiedniej dawki leku.

Pacjenci w podeszłym wieku

Lekarz może zalecić mniejszą dawkę leku Opacorden. Należy regularnie monitorować czynność serca i tarczycy.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Opacorden

W razie przyjęcia większej niż zalecana dawki leku Opacorden, należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza lub najbliższego szpitala, aby uzyskać informację dotyczącą dalszego postępowania.

Po przyjęciu dawki większej od zalecanej, opisano następujące działania niepożądane: splątanie, osłabienie lub zmęczenie, powolne bicie serca, zaburzenia czynności wątroby.

Pominięcie zastosowania leku Opacorden

W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć kolejną dawkę o wyznaczonej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Opacorden

Nie należy przerywać stosowania leku Opacorden bez uzgodnienia z lekarzem. Nie należy przerywać stosowania leku gdy pacjent poczuje się lepiej. W przypadku przerwania stosowania leku mogą pojawić się zaburzenia rytmu serca, które mogą być groźne.

Badania laboratoryjne

Lekarz może zalecić regularne badania tarczycy, ponieważ lek Opacorden zawiera jod, który może zaburzać funkcję tarczycy.

Lekarz może zalecić również badanie radiologiczne klatki piersiowej, EKG, stężenia potasu w surowicy i badanie wzroku przed oraz w trakcie leczenia lekiem Opacorden.

Lekarz może zalecić regularne badania wątroby podczas stosowania leku Opacorden i w zależności od wyników zdecyduje, czy należy podawać lek.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego

Należy zaprzestać stosowania leku Opacorden i niezwłocznie zasięgnąć porady
w razie wystąpienia poniższych działań niepożądanych.



Często (występują u mniej niż 1 do 10 pacjentów)

- zażółcenie oczu i skóry (żółtaczką), bóle brzucha, utrata apetytu, zmęczenie, gorączka, zwiększona aktywność aminotransferaz w badaniach krwi; są to objawy zagrażającego życiu ostrego zaburzenia czynności wątroby lub niewydolności wątroby;
- duszność i kaszel bez odkrztuszania; mogą to być objawy zagrażającego życiu śródmiąższowego zapalenia płuc lub zwłóknienia płuc, zapalenia opłucnej, zarostowego zapalenia oskrzelików płucnych z zapaleniem płuc (patrz Ostrzeżenia i środki ostrożności w punkcie 2) lub wystąpienia skurczu oskrzeli i (lub) bezdechu w przypadku ciężkiej niewydolności oddechowej, zwłaszcza u pacjentów z astmą oskrzelową.

Niezbyt często (występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- zaburzenia rytmu serca lub ich zaostrzenie, czasami z zatrzymaniem czynności serca (patrz Ostrzeżenia i środki ostrożności oraz Lek Opacorden a inne leki w punkcie 2), zaburzenia przewodzenia w mięśniu sercowym (blok zatokowo-przedsionkowy, blok przedsionkowo-komorowy różnego stopnia);
- drętwienie, osłabienie mięśni, kłucie i pieczenie; mogą to być objawy czuciowo-ruchowej obwodowej neuropatii (choroba nerwów) i (lub) miopatii (choroba mięśni), zwykle przemijające po zakończeniu leczenia lekiem Opacorden.

Bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- niewyraźne widzenie lub obniżona ostrość wzroku; mogą to być objawy neuropatii nerwu wzrokowego, która może powodować ślepotę (patrz Ostrzeżenia i środki ostrożności w punkcie 2);
- zawroty głowy, zmęczenie i krótki oddech; mogą to być objawy znacznego zwolnienia rytmu serca, zatrzymania czynności węzła zatokowego, zwłaszcza u pacjentów z zaburzeniem czynności węzła zatokowego i (lub) u pacjentów w podeszłym wieku;
- wysypki skórne będące objawem zapalenia naczyń krwionośnych;
- ból głowy nasilający się rano lub po wysiłku, nudności, drgawki, omdlenie, zaburzenia widzenia lub dezorientacja; mogą to być objawy zaburzeń czynności mózgu z powodu zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego (rzekomy guz mózgu);
- zaburzenia koordynacji ruchów.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- obrzęk warg, twarzy lub języka, trudności w oddychaniu i przelękaniu (obrzęk Quinckego); są to objawy reakcji uczuleniowych;
- pokrzywka;
- może wystąpić większa niż zwykle liczba zakażeń. Może to być spowodowane zmniejszeniem liczby białych krwinek (neutropenia);
- znaczne zmniejszenie liczby białych krwinek, co zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zakażeń (agranulocytoza);
- nieregularne bicie serca; może to być objawem zagrażającej życiu arytmii typu *torsades de pointes* (patrz Ostrzeżenia i środki ostrożności oraz Lek Opacorden a inne leki w punkcie 2);
- odkrztuszanie z krwią, jako objaw krwotoku płucnego;
- zahamowanie czynności szpiku, ziarniniak;
- ciężkie reakcje alergiczne (reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny);
- nagłe zapalenie trzustki (zapalenie trzustki (ostre));
- zmniejszenie łaknienia;
- sztywność, drżenie i niepokój ruchowy (parkinsonizm);
- nieprawidłowe odczuwanie zapachów (parosmia);
- splątanie (majaczenie);
- widzenie, słyszenie lub odczuwanie rzeczy, których nie ma (omamy);
- reakcje skórne zagrażające życiu charakteryzujące się występowaniem wysypki, pęcherzowaniem się skóry i bólem (toksyczne martwicze oddzielenie się naskórki Stevensa-Johnsona (SJS), pęcherzowe zapalenie skóry, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami uogólnionymi (DRESS).



Pozostałe działania niepożądane leku Opacorden mogą wystąpić z następującą częstością:

Bardzo często (występują u więcej niż 1 na 10 pacjentów)

- 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 zakończeniu leczenia amiodaronem;
- łagodne zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, zaburzenia smaku) zwykle występujące podczas stosowania dawki nasycającej leku i ustępujące po zmniejszeniu dawki amiodaronu;
- zwiększenie aktywności aminotransferaz w badaniach krwi, które jest zwykle umiarkowanie nasilone (1,5 do 3 razy powyżej zakresu wartości prawidłowych) i występuje na początku leczenia. Te nieprawidłowości mogą powrócić do wartości prawidłowych po zmniejszeniu dawki leku lub samoistnie;
- nadwrażliwość na światło.

Często (występują u mniej niż 1 do 10 pacjentów)

- zmniejszenie popędu seksualnego;
- zbyt wolne bicie serca (bradykardia), zazwyczaj umiarkowane i zależne od dawki leku;
- niedoczynność tarczycy (objawiająca się silnym zmęczeniem, tyciem, zaparciami i bólem mięśni), nadczynność tarczycy (objawiająca się pobudzeniem i niepokojem ruchowym, utratą masy ciała, zwiększoną potliwością), czasami zakończone zgonem;
- drżenia pochodzenia pozapiramidowego, koszmary senne, zaburzenia snu;
- ciemnoszare lub niebieskawe zabarwienie skóry podczas długotrwałego stosowania dużych dawek leku, które ustępuje powoli po zakończeniu leczenia;
- zaparcie;
- swędząca, czerwona wysypka (wyprysk).

Niezbyt często (występują u mniej niż 1 na 100 pacjentów)

- suchość w jamie ustnej.

Bardzo rzadko (występują u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość aplastyczna (anemie objawiające się błądzącością skóry i błon śluzowych, zmęczeniem, osłabieniem i zawrotami głowy), trombocytopenia (zmniejszenie liczby płytek krwi, objawiające się skłonnością do siniaków i krwawień);
- zespół nieprawidłowego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ang. skrót SIADH) objawiający się złym samopoczuciem, osłabieniem, dezorientacją, nudnościami, utratą apetytu, poddenerwowaniem;
- przewlekłe choroby wątroby (pseudoalkoholowe zapalenie wątroby, marskość wątroby), czasami zakończone zgonem;
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi;
- bóle głowy; zawroty głowy;
- zapalenie najądrza, impotencja;
- skurcz oskrzeli u pacjentów z ciężką niewydolnością oddechową, zwłaszcza u pacjentów z astmą oskrzelową, zespołem ostrej niewydolności oddechowej, czasami zakończone zgonem, szczególnie bezpośrednio po zabiegu operacyjnym (możliwa interakcja z tlenem w dużym stężeniu) (patrz Ostrzeżenia i środki ostrożności oraz Lek Opacorden a inne leki w punkcie 2);
- rumień podczas zabiegu radioterapii, wysypki skórne, zwykle niespecyficzne, złuszczające zapalenie skóry, łysienie;
- zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi w badaniach diagnostycznych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane nie wymienione w tej ulotce, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Działania niepożądane można zgłaszać



bezpośrednio do 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.
Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Opacorden

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po EXP.
Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Zapis na opakowaniu po skrócie EXP oznacza termin ważności, a po skrócie Lot/LOT oznacza numer serii.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Opacorden

- Substancją czynną leku jest amiodaron. Każda tabletkę zawiera 200 mg amiodaronu chlorowodoru.
- Pozostałe składniki to:
Rdzeń tabletki: skrobia ziemniaczana, żelatyna, talk, krzemionka koloidalna bezwodna, magnezu stearynian.
Skład otoczki: hypromeloza, makrogol 6 000, czerwień koszenilowa, lak (E124), talk, glikol propylenowy, tytanu dwutlenek.

Jak wygląda lek Opacorden i co zawiera opakowanie

Okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane barwy różowej.
Opakowanie zawiera 60 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
tel. + 48 22 364 61 01

Data ostatniej aktualizacji ulotki:



Package leaflet: Information for the patient

Opacorden 200 mg film-coated tablets

Amiodaroni hydrochloridum

Read all of this leaflet carefully before you start using this medicine because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What Opacorden is and what it is used for
2. What you need to know before you take Opacorden
3. How to take Opacorden
4. Possible side effects
5. How to store Opacorden
6. Contents of the pack and other information

1. What Opacorden is and what it is used for

Opacorden contains amiodarone, a substance that belongs to a group of antiarrhythmic drugs that help restore regular heart function.

Opacorden is used for the treatment and prevention of:

- cardiac arrhythmias in the course of Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome;
- atrial fibrillation and flutter, paroxysmal supraventricular tachyarrhythmias: supraventricular and nodal tachycardia, when other drugs cannot be used;
- life-threatening ventricular arrhythmias (ventricular tachycardia, ventricular fibrillation) when other antiarrhythmic drugs are ineffective.

2. What you need to know before you take Opacorden

Do not take Opacorden:

- if you are allergic to amiodarone or to any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6);
- if you are allergic to iodine (each tablet of Opacorden contains 75 mg of iodine); contact a doctor immediately if you develop symptoms of allergy, such as an itchy rash, difficulty swallowing or breathing, or swelling of the lips, face, throat, and tongue;
- if you have had or currently have thyroid disease; thyroid function tests should be performed before treatment with amiodarone;
- if you are using medications that can cause *torsades de pointes* (life-threatening irregular heartbeats);
- If you have sinus bradycardia (very slow heartbeat, less than 50 beats per minute), sick sinus node syndrome, except in patients with an implanted pacemaker or risk of node suppression);
- if you have the 2nd or 3rd grade of atrioventricular block, except for patients with an implanted pacemaker;
- during pregnancy and breast-feeding.



Warnings and precautions

Talk to your doctor or pharmacist before taking Opacorden.

Take special care with this medicine:

- in patients with heart failure;
- in elderly patients, patients with a history of thyroid dysfunction, goiter, or other thyroid conditions because of the potential for hypothyroidism or hyperthyroidism. Your doctor will order a thyroid function test before starting treatment in all patients, and periodically during treatment and several months after treatment ends;
- in patients undergoing vascular bypass surgery using amiodarone may develop hypotension;
- in patients after surgical procedures, due to the potential for acute respiratory distress syndrome.

If you are taking a drug containing sofosbuvir used to treat hepatitis C and amiodarone at the same time, it may cause a life-threatening slowing of your heartbeat. Your doctor may consider alternative treatments. If treatment with amiodarone and sofosbuvir is required, additional monitoring of heart function may be necessary.

Tell your doctor right away if you are taking a drug containing sofosbuvir to treat hepatitis C and you develop hepatitis C during treatment:

- slow or irregular heartbeat or problems with heart rhythm;
- dyspnea or worsening of existing dyspnea;
- chest pain;
- dizziness;
- palpitations;
- near fainting or collapsing.

Before surgery, it is imperative that you tell your anaesthesiologist if you are taking Opacorden. Patients treated with amiodarone under anaesthesia are at risk for side effects such as slow heartbeat, low blood pressure, and cardiac disorders.

Taking Opacorden causes harmless changes in your ECG.

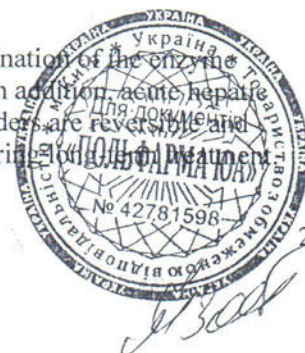
ECG and serum potassium levels are recommended before starting amiodarone treatment. ECG monitoring is also recommended during treatment.

Excessive doses of Opacorden, especially in elderly patients or those taking cardiac glycosides, may cause severe bradycardia (very slow heartbeat) and conduction disturbances. If this happens, your doctor will advise you to stop taking Opacorden.

Discontinue amiodarone treatment immediately if skin reactions occur during its use that may indicate Stevens-Johnson syndrome (SJS) (progressive blistering rash or mucosal lesions, fever, and arthralgia) or toxic epidermal necrolysis (TEN) (a severe violent disease characterized by bursting giant subepidermal blisters, extensive erosions on the skin, crusting of large patches of epidermis, and fever), bullous dermatitis, and drug-induced reaction with eosinophilia and generalised symptoms (DRESS). These symptoms can be life-threatening for the patient and can even lead to death.

In most patients using the drug (especially long-term) amiodarone or its metabolites are deposited in the cornea of the eye, but this usually does not cause any pathological symptoms. Some patients may experience visual disturbances (such as seeing a rainbow border around a light source, photophobia, or dry eye). If you experience blurred vision or decreased visual acuity, see an ophthalmologist immediately for a comprehensive eye exam.

During treatment, your doctor will recommend liver function tests (determination of the enzyme activity of AspAT, ALT), because liver function parameters may change. In addition, acute hepatic impairment may occur, sometimes concurrently with jaundice. These disorders are reversible and resolve when treatment is discontinued. Chronic liver failure may occur during long-term treatment.



Because of the toxic effect of the medicine on the lungs, a thorough clinical examination of patients is recommended before starting treatment and the doctor may consider radiographic examination of the lungs. If you experience shortness of breath or cough while taking this medicine, which may indicate a toxic effect of the medicine on the lungs, contact your doctor who will also recommend a lung function test (spirometry).

The medicine may lead to peripheral neuropathy (nerve disease) and myopathy (muscle disease) of severe severity. Resolution of symptoms usually occurs several months after stopping treatment, but may not be complete in some cases.

In patients with an implantable cardioverter-defibrillator or pacemaker, it is recommended that the proper function of the device be checked regularly after initiation of treatment or when changing the dosage.

Sunlight

Avoid exposure to sunlight and use sunscreen during treatment. Opacorden causes photosensitivity that may persist for several months after stopping treatment. The most common symptoms of photosensitivity are tingling, burning, and erythema.

As a result of long-term use of the medicine, the skin may turn a bluish-grey colour.

Children

The safety and efficacy in children have not yet been established. Therefore, the medicine is not recommended for use in these patients.

Other medicines and Opacorden

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Do not take Opacorden concurrently with:

- drugs used for heart rhythm disorders (such as sotalol, quinidine, procainamide, disopyramide, bepridil, or bretilol);
- drugs for infections (erythromycin given intravenously), cotrimoxazole, pentamidine (given by injection), moxifloxacin);
- vincamine or cisapride;
- drugs used in schizophrenia (chlorpromazine, thioridazine, flufenazine, pimozide, haloperidol, amisulpiride, or sertindol);
- drugs for other psychiatric disorders (lithium products, tricyclic antidepressants such as doxepin, maprotiline, amitriptyline);
- drugs used in malaria (quinine, mefloquine, chloroquine, halofantrine);
- anti-allergic drugs (terfenadine, astemizole, mizolastine).

Talk to your doctor, if you are taking:

- drugs that prolong the QT segment on the ECG (electrocardiogram), e.g. fluoroquinolones used in infections (ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin);
- drugs used for heart disease, such as beta-blockers (propranolol);
- drugs from the calcium antagonist group used for chest pain (angina pectoris) or to lower blood pressure (verapamil, diltiazem);
- certain laxatives (used to treat constipation) such as bisacodyl and senes;
- sofosbuvir (a medicine used to treat hepatitis C).

The following drugs may increase side effects when used concomitantly with Opacorden:

- amphotericin B given intravenously – an anti-fungal drug;
- anti-inflammatory drugs – systemic corticosteroids, such as hydrocortisone, betamethasone, prednisolone;
- diuretics;



- drugs used in general anaesthesia or high concentrations of oxygen given during surgery;
- tetracosactide (a drug used to test for certain endocrine disorders).

Opacorden may make the following medicines more potent:

- cyclosporine, tacrolimus, and sirolimus – drugs used to prevent transplant rejection;
- cholesterol-lowering drugs – statins, e.g. simvastatin, pravastatin.
- sildenafil – a drug used to treat erectile dysfunction;
- fentanyl – a powerful painkiller;
- dihydroergotamine, ergotamine – anti-migraine drugs;
- midazolam, triazolam – medications used for anxiety and for sedation before surgery;
- colchicine – a drug used in gout;
- flecainide – a drug used to treat arrhythmias: treatment will be under close monitoring;
- lidocaine – a drug used primarily for local anaesthesia;
- warfarin, dabigatran – drugs that regulate blood clotting;
- phenytoin – a drug used to treat epileptic seizures;
- digoxin – a drug used for heart disease.

Opacorden with food, drink and alcohol

Do not drink grapefruit juice while taking Opacorden.

Limit drinking alcohol while taking Opacorden, as the likelihood of liver disorders increases. Tell your doctor how much alcohol you consume.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

If you are pregnant or breast-feeding, think you might be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before taking this medicine.

The drug must not be taken during pregnancy because may cause foetal harm.

The drug must not be taken while breastfeeding.

Driving and using machines

Opacorden may affect your ability to drive and operate machines due to the potential for visual impairment side effects.

Opacorden contains cochineal red, lake (E124)

May cause allergic reactions.

3. How to take Opacorden

Always use this medicine exactly as your doctor has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

- This medicine should be taken by mouth with water.
- The tablet should be swallowed whole. Do not crush or chew the tablet.

Adults

Take the lowest effective dose (to control heart rhythm disturbances).

- The usual treatment is a saturating dose of 200 mg (1 tablet) 3 times a day for one week.
- Depending on your condition and response to treatment, your doctor may decide to increase or decrease the dose of your medication. The maintenance dose is 100 mg to 200 mg per day. Amiodarone may be used every other day at 200 mg daily or every day at 100 mg. Intermittent use (two days per week) may also be used.

Use in children



There are insufficient data on the safety and efficacy of the drug in children. Your doctor will decide on an appropriate dose of the medication.

Elderly patients

Your doctor may prescribe a lower dose of Opacorden. Monitor heart and thyroid function regularly.

If you take more Opacorden than you should

If you take more than the recommended dose of Opacorden, contact your doctor or go to the nearest hospital immediately for further advice.

The following side effects have been described after taking a higher dose than recommended: confusion, weakness or fatigue, slow heartbeat, hepatic impairment.

If you forget to take Opacorden

If you miss a dose of the medicine, take the next dose at the scheduled time. Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

If you stop taking Opacorden

Do not stop taking Opacorden without talking to your doctor. Do not stop taking the medicine when you feel better. If the medication is discontinued, abnormal heart rhythms can occur, which can be dangerous.

Laboratory tests

Your doctor may recommend regular thyroid tests because Opacorden contains iodine, which can interfere with thyroid function.

Your doctor may also recommend a chest X-ray, ECG, serum potassium levels, and an eye exam before and during treatment with Opacorden.

Your doctor may recommend regular liver tests while you are taking Opacorden and will decide whether you should be given the medicine depending on the results.

If you have any further questions on the use of this product, ask your doctor or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Discontinue Opacorden and seek medical advice immediately if the following side effects occur.

Common (may affect up to 1 in 10 patients)

- yellowing of the eyes and skin (jaundice), abdominal pain, loss of appetite, fatigue, fever, increased transaminases in blood tests; these are symptoms of life-threatening acute liver dysfunction or hepatic failure;
- shortness of breath and cough without expectoration; these may be symptoms of life-threatening interstitial pneumonia or pulmonary fibrosis, pleurisy, inflammatory bronchiolitis with pneumonia (see Warnings and precautions in section 2), or the occurrence of bronchospasm and/or apnea in severe respiratory failure, especially in patients with bronchial asthma.

Uncommon (may affect up to 1 in 100 patients)

- cardiac arrhythmias or their worsening, sometimes with cardiac arrest (see Warnings and precautions and other medicines and Opacorden in section 2), myocardial conduction disturbances (sinus block, atrioventricular block of various degrees);
- numbness, muscle weakness, pricking and burning; these may be symptoms of peripheral neuropathy (nerve disease) and/or myopathy (muscle disease) usually transient after stopping treatment with Opacorden.



Very rare (may affect up to 1 in 10,000 patients)

- blurred vision or decreased visual acuity; these may be symptoms of optic nerve neuropathy, which can cause blindness (see Warnings and precautions in section 2);
- dizziness, fatigue, and shortness of breath; these may be symptoms of significant slowing of heart rate, sinus node dysfunction, especially in patients with sinus node dysfunction and/or the elderly;
- skin rashes that are a symptom of vasculitis;
- headache worsening in the morning or after exertion, nausea, convulsions, fainting, visual disturbances, or confusion; these may be symptoms of brain dysfunction due to increased intracranial pressure (pseudo brain tumour);
- movement coordination disorder.

Not known (frequency cannot be estimated from the available data)

- swelling of the lips, face, or tongue and difficulty breathing or swallowing (Quincke's oedema); these are symptoms of allergic reactions;
- hives;
- a higher than usual number of infections may occur. This may be due to a decrease in white blood cells (neutropenia);
- a significant decrease in the number of white blood cells, making infections more likely (agranulocytosis);
- irregular heartbeat; this may be a sign of life-threatening arrhythmia *torsades de pointes* (see Warnings and precautions and other medicines and Opacorden in section 2);
- expectoration with blood as a sign of pulmonary haemorrhage;
- bone marrow inhibition, granuloma;
- severe allergic reactions (anaphylactic reaction, anaphylactic shock);
- sudden pancreatitis (acute pancreatitis);
- decreased appetite;
- rigidity, tremor, and motor restlessness (parkinsonism);
- abnormal perception of odours (parosmia);
- confusion (delirium);
- seeing, hearing, or feeling things that are not there (hallucinations);
- life-threatening skin reactions characterized by rash, blistering, scaling, and pain (toxic epidermal necrolysis (TEN), Stevens-Johnson syndrome (SJS), bullous dermatitis, and drug reaction with eosinophilia and generalised symptoms (DRESS)).

Other side effects of Opacorden may occur with the following frequency:

Very common (may affect more than 1 in 10 patients)

- microglobules in the cornea that form just below the pupil. They may be accompanied by seeing a coloured envelope of objects when looking in harsh light or blurred vision. These consist of complex lipid deposits and pass after amiodarone treatment is discontinued;
- mild gastrointestinal disturbances (nausea, vomiting, taste disturbances) usually occurring during a saturating dose of the drug and resolving when the dose of amiodarone is reduced;
- increased transaminases in blood tests, which are usually moderate (1.5 to 3 times the normal range) and occur early in treatment. These abnormalities may return to normal values when the drug dose is reduced or spontaneously;
- hypersensitivity to light.

Common (may affect up to 1 in 10 patients)

- decreased sexual desire;
- too slow heartbeat (bradycardia), usually moderate and dose-dependent;
- hypothyroidism (manifested by severe fatigue, weight gain, constipation, and muscle pain), hyperthyroidism (manifested by agitation and restlessness, weight loss, increased sweating), sometimes fatal;
- tremors of extrapyramidal origin, nightmares, sleep disturbances;



- dark grey or bluish colouration of the skin during long-term use of high doses of the medicine, which disappears slowly after treatment ends;
- constipation;
- itchy, red rash (eczema).

Uncommon (may affect up to 1 in 100 patients)

- dry mouth.

Very rare (may affect up to 1 in 10,000 patients)

- haemolytic anaemia, aplastic anaemia (anaemias manifested by pallor of the skin and mucous membranes, fatigue, weakness, and dizziness), thrombocytopenia (decreased platelet count, manifested by a tendency to bruising and bleeding);
- syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) manifested by malaise, weakness, confusion, nausea, loss of appetite, and irritability;
- chronic liver disease (pseudo-alcoholic hepatitis, cirrhosis), sometimes fatal;
- increased creatinine levels in the blood;
- headache; dizziness;
- epididymitis, impotence;
- bronchospasm in patients with severe respiratory failure, especially in patients with bronchial asthma, acute respiratory distress syndrome, sometimes fatal, especially immediately after surgery (possible interaction with oxygen in high concentrations) (see Warnings and precautions and other medicines and Opacorden in section 2);
- erythema during radiation therapy treatment, skin rashes, usually non-specific, exfoliative dermatitis, alopecia;
- increased blood creatinine levels in diagnostic tests.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the Department for Monitoring Undesirable Effects of Medicinal Products of the Office for Registration of Medicinal Products, Medical Devices and Biocidal Products

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warsaw

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

Website: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Side effects may also be reported to the responsible Marketing Authorisation Holder.

By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Opacorden

Do not store above 25°C. Store in original carton.

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after "EXP". The expiry date refers to the last day of that month.

The notation on the package after the abbreviation EXP indicates the expiration date, and after the abbreviation Lot/LOT indicates the lot number.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the

6. Contents of the pack and other information



What Opacorden contains

- The active ingredient is amiodarone. Each tablet contains 200 mg of amiodarone hydrochloride.
- The other ingredients are:
Tablet core: potato starch, gelatin, talc, colloidal silica anhydrous, magnesium stearate.
Composition of the coating: hypromellose, macrogol 6000, cochineal red lake (E124), talc, propylene glycol, titanium dioxide.

What Opacorden looks like and contents of the pack

Pink, round, bilaterally dished film-coated tablets.
The package contains 60 tablets.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Pharmaceutical Works POLPHARMA S.A.
Str. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
tel. + 48 22 364 61 01

This leaflet was last revised in: January 2022

