

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE

AMIODARONE CLORIDRATO Bioindustria LIM 150 mg/3 ml soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala contiene:

Principio attivo:

Amiodarone cloridrato mg 150

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Amiodarone per via endovenosa deve essere utilizzato quando è richiesta una risposta rapida o quando la somministrazione orale non è possibile.

Terapia e prevenzione di gravi disturbi del ritmo resistenti alle altre terapie specifiche: tachicardie sopraventricolari (parossistiche e non parossistiche), extrasistoli atriali, flutter e fibrillazione atriale.

Tachicardie parossistiche sopraventricolari reciprocanti come in corso di Sindrome di Wolf-Parkinson-White. Extrasistoli e tachicardie ventricolari.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Infusione venosa:

- Dosaggio di carico: la posologia media è di 5 mg/Kg esclusivamente in 250 ml di soluzione glucosata al 5% (isotonica) , somministrata in un intervallo di tempo compreso tra 20 minuti e 2 ore; tale dose è ripetibile da 2 a 3 volte nelle 24 ore. La velocità di infusione deve essere adattata ai risultati. L'effetto terapeutico compare entro i primi minuti e poi diminuisce progressivamente, quindi si deve effettuare una infusione successiva.
- Dosaggio di mantenimento: da 10 a 20 mg/kg nelle 24 ore (generalmente 600-800 mg/24 ore e fino a 1200 mg/24 ore) in 250 ml di soluzione al 5% per pochi giorni.

Passare alla via orale dal primo giorno di infusione.

Iniezione endovenosa:

(veder anche il par. 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego")

- La posologia è di 5 mg/Kg, la durata dell'iniezione deve essere non inferiore a 3 minuti. Non aggiungere nessun altro prodotto nella siringa.

A causa delle caratteristiche farmaceutiche, non si devono utilizzare concentrazioni inferiori a 600 mg/l.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di amiodarone nei bambini non sono state stabilite.

I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 5.1 e 5.2.

A causa della presenza di alcool benzilico, la somministrazione endovenosa di amiodarone è controindicata nei neonati, negli infanti e nei bambini fino a 3 anni di età.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o allo iodio.
- Bradicardia sinusale, blocco senoatriale e malattia sinusale non protetta da elettrostimolatore (rischio di arresto sinusale).
- Disturbi gravi della conduzione, senza elettrostimolatore (blocchi atrio-ventricolari gravi, blocchi bi- o trifascicolari). In questi casi l'Amiodarone iniettabile può essere utilizzato in unità specializzate e tramite stimolatore elettrosistolico.
- Collasso cardiovascolare, ipotensione arteriosa grave.
- Associazione con farmaci in grado di determinare "torsades de pointe" (v. par. 4.5 "Interazioni").
- Distiroidismi in corso o risolti. Nei casi dubbi fare un esame della funzionalità tiroidea prima del trattamento.
- Gravidanza, eccetto casi eccezionali (v. par. 4.6 "Gravidanza e allattamento")
- Allattamento (v. par. 4.6 "Gravidanza e allattamento")
- L'iniezione endovenosa è controindicata in caso di ipotensione, insufficienza respiratoria grave, miocardiopatia o insufficienza cardiaca (rischio di peggioramento).
- A causa della presenza di alcool benzilico, la somministrazione endovenosa di amiodarone è controindicata nei neonati, negli infanti e nei bambini fino a 3 anni di età.

4.4 Avvertenze Speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali

L'amiodarone può provocare effetti indesiderati di frequenza e gravità diverse.

Le manifestazioni osservate con maggiore frequenza non giustificano la sospensione del trattamento (v. par. 4.8 "Effetti indesiderati"). Tuttavia sono stati segnalati effetti indesiderati gravi, in particolare a carico del polmone o lesioni da epatite cronica.

Tossicità polmonare

La tossicità polmonare correlata all'assunzione di amiodarone e' una frequente e grave reazione avversa che si può manifestare fin nel 10% dei pazienti e che può essere fatale in circa l'8% dei pazienti affetti, soprattutto a causa di una mancata diagnosi. Il tempo d'insorgenza della reazione durante la terapia varia da pochi giorni ad alcuni mesi o anni di assunzione; in alcuni casi l'insorgenza può avvenire anche dopo un certo periodo di tempo dalla sospensione del trattamento. Il rischio di tossicità polmonare non rende, tuttavia, sfavorevole il rapporto rischio/beneficio dell'amiodarone che mantiene la sua utilità. Occorre comunque prestare la massima attenzione per individuare immediatamente i primi segni di tossicità polmonare, in particolare nei pazienti affetti da cardiomiopatia e gravi malattie coronariche nei quali tale individuazione può essere più problematica. Il rischio di tossicità polmonare da amiodarone aumenta con dosaggi superiori a 400 mg/die, ma può presentarsi anche a bassi dosaggi assunti per periodi inferiori a 2 anni. La tossicità polmonare si manifesta con alveolite polmonare, polmonite, polmonite interstiziale, fibrosi polmonare, asma bronchiale. Pazienti che sviluppano tossicità polmonare spesso presentano sintomi non specifici, quali tosse non produttiva, dispnea, febbre e calo ponderale. Tutti questi sintomi possono essere mascherati dalla patologia per la quale è indicato l'amiodarone, e possono essere considerevolmente gravi in pazienti oltre i 70 anni di età, i quali di norma presentano ridotte capacità funzionali o pre-esistenti patologie a carico dell'apparato cardio-respiratorio. La diagnosi precoce mediante controllo radiografico polmonare ed eventualmente i necessari accertamenti clinici e strumentali, è di cruciale importanza in quanto la tossicità polmonare è altamente reversibile, soprattutto nelle forme di bronchiolite obliterante e polmonite. La sintomatologia e l'obiettività polmonare devono essere, quindi, controllate periodicamente, e la terapia deve essere sospesa in caso di sospetta tossicità polmonare, prendendo in considerazione la terapia cortisonica: la sintomatologia regredisce di norma entro 2-4 settimane dalla sospensione dell'amiodarone. In taluni casi la tossicità polmonare può manifestarsi tardivamente, anche dopo settimane dalla sospensione della terapia: i soggetti con funzionalità organiche non ottimali, che potrebbero eliminare il farmaco più lentamente, devono, quindi, essere monitorati attentamente.

In ogni caso la riduzione della posologia o la sospensione del trattamento dovranno essere valutate in funzione sia della potenziale gravità dell'effetto indesiderato che della gravità della forma cardiaca in atto.

Il farmaco, quindi, soprattutto quando impiegato per via venosa, deve essere utilizzato solo dopo aver esaminato accuratamente le condizioni del paziente al fine di valutare se i benefici attesi compensano gli ipotetici svantaggi; inoltre il paziente dovrà essere attentamente sorvegliato dal punto di vista clinico e di laboratorio per poter cogliere le manifestazioni avverse ai loro primi segni ed adottare le misure idonee. Essendo gli effetti indesiderati dell'amiodarone nella maggior dei casi dose-dipendenti, essi

potranno essere evitati o la loro gravità potrà essere ridotta ricercando accuratamente la posologia minima di mantenimento.

In caso di contemporanea prescrizione con altri farmaci, soprattutto ad attività in cardiologia, assicurarsi che non esistano interazioni medicamentose note (v. par. 4.4 “Precauzioni per l’uso” e par. 4.3 “Controindicazioni”).

In caso di offuscamento visivo o diminuzione dell’acuità visiva, praticare un esame oftalmologico. Viene consigliato un esame periodico della funzionalità tiroidea (T_3 , T_4 , test TRH-TSH) in caso di trattamento protratto o nei soggetti anziani (v. par. 4.8 “Effetti indesiderati”).

Il riscontro di un ipertiroidismo impone la sospensione del trattamento, generalmente sufficiente ad avviare la guarigione clinica. In caso di ipertiroidismo di grado preoccupante, per se stesso o in funzione delle sue ripercussioni a livello cardiaco, per l’efficacia incostante degli antitiroidei di sintesi è raccomandabile il ricorso ad una corticoterapia decisa (1 mg/Kg) e sufficientemente protratta (3 mesi). Viene raccomandato il controllo periodico della funzionalità epatica. In caso di epatomegalia o sospetta colestasi il farmaco dovrebbe essere tempestivamente interrotto ed il paziente sottoposto a controllo ecografico. Un aumento (2-4 volte la norma) asintomatico delle sole transaminasi non sembra costituire invece indicazione alla sospensione del farmaco.

Per questi motivi il farmaco non può essere utilizzato nei pazienti con evidenti segni clinici e di laboratorio di epatopatia in atto: nei casi più lievi esso dovrà essere impiegato solo quando indispensabile e dovrà essere sospeso allorché si manifesti un peggioramento del danno epatico. Si tenga inoltre presente che nel paziente anziano possono essere particolarmente accentuati gli effetti dell’amiodarone sull’attività cardiaca. Nel corso del trattamento è consigliabile evitare l’esposizione diretta alla luce solare.

Ad evitare gravi reazioni collaterali, non va assolutamente praticata una seconda iniezione endovenosa se non dopo almeno 15 minuti dalla prima.

Per quanto riguarda l’iniezione endovenosa vedere anche par. 4.3 “Controindicazioni”.

- La somministrazione per iniezione endovenosa è generalmente sconsigliata a causa dei rischi emodinamici (ipotensione grave, collasso cardio-vascolare); è quindi preferibile, ogni qualvolta sia possibile, la somministrazione per infusione venosa.
- L’iniezione endovenosa deve essere limitata alle situazioni d’urgenza e nei casi in cui le altre terapie alternative abbiano fallito e deve essere utilizzata solo in Unità di rianimazione cardiologica e sotto monitoraggio elettrocardiografico.
- Il dosaggio è di circa 5 mg/Kg da iniettare in un tempo non inferiore a 3 minuti. L’iniezione endovenosa non deve essere ripetuta nei 15 minuti che seguono la prima iniezione, anche se quest’ultima è stata solo di 1 fiala (rischio di collasso irreversibile).

- Non aggiungere nessun altro prodotto nella stessa siringa. Se si deve continuare il trattamento passare all'infusione venosa (v. par. 4.2 "Posologia e modo di somministrazione").

Precauzioni per l'uso

La somministrazione di amiodarone per via endovenosa deve essere effettuata solo in Unità ospedaliere specializzate e sotto monitoraggio continuo (ECG, pressione sanguigna).

Usare cautela in caso di ipotensione, insufficienza respiratoria grave, miocardiopatia scompensata e insufficienza respiratoria grave.

Pazienti in età pediatrica: in questi pazienti la sicurezza e l'efficacia di amiodarone non sono state dimostrate. Pertanto l'uso del farmaco non è raccomandato in pazienti in età pediatrica.

Le fiale di amiodarone iniettabile contengono alcool benzilico (20 mg/ml) (v. par. 6.1 "Lista degli eccipienti"). In seguito a somministrazione endovenosa di soluzioni contenenti tale conservante in neonati (di età inferiore al mese), sono stati segnalati casi di "gasping syndrome" fatale. I sintomi comprendono brusco esordio ansimante, ipotensione, bradicardia e collasso cardiovascolare.

L'alcool benzilico può causare reazioni tossiche e reazioni allergiche nei neonati e nei bambini fino a 3 anni.

Prima dell'intervento chirurgico l'anestesista deve venire informato che il paziente è in trattamento con amiodarone (v. par. 4.5 "Interazioni").

Nel corso di uno studio clinico non ancora concluso è stato osservato un aumento del rischio di miopatia di 10 volte nei pazienti trattati con simvastatina alla dose di 80 mg/die e con amiodarone. Pertanto nei pazienti che assumono amiodarone in associazione a simvastatina, il dosaggio di Simvastatina non deve superare i 20 mg/die (v. par. 4.5 "Interazioni").

La possibile interazione di amiodarone con le altre statine non è nota.

Si suggerisce comunque una particolare attenzione quando amiodarone viene somministrato in associazione agli inibitori dell'HMG-CoA redattasi (statine).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Associazioni controindicate:

- Farmaci in grado di dare "torsades de pointe" (v. par. 4.3 "Controindicazioni"):
 - antiaritmici di classe IA, bepredil, chinidino-simili e sotalolo
 - non anti-aritmici come vincamina, sultopride, eritromicina i.v., pentamidina per somministrazione parenterale poiché si può avere un aumento del rischio delle "torsades de pointe", potenzialmente letali.

Associazioni sconsigliate:

- Betabloccanti ed alcuni calcioantagonisti (verapamil, diltiazem) per la possibilità di disturbi di automatismo (bradicardia eccessiva) e di conduzione.
- lassativi stimolanti: per la comparsa di una possibile ipokaliemia aumentando di conseguenza il rischio di “torsades de pointe”; si devono quindi utilizzare altri tipi di lassativi.

Associazioni che necessitano di precauzioni d'uso

- Farmaci in grado di dare ipokaliemia:
 - diuretici in grado di dare ipokaliemia, soli o associati.
 - Glucocorticoidi e mineralcorticoidi per via generale, tetracosactide.
 - Amfotericina B per via i.v.

E' necessario prevenire l'ipokaliemia (e correggerla se necessario), si deve monitorare l'intervallo QT e, nel caso di “torsades de pointe”, non somministrare antiaritmici (utilizzare un elettrostimolatore; si può utilizzare magnesio per i.v.).

Anticoagulanti orali

Poiché l'effetto degli anticoagulanti orali è potenziato, aumentando così il rischio di sanguinamento, è necessario monitorare i livelli di protrombina in modo più regolare ed aggiustare la posologia degli anticoagulanti sia durante il trattamento con amiodarone che dopo la sua interruzione.

Digitale

Possono presentarsi disturbi nell'automatismo (eccessiva bradicardia) e nella conduzione atrioventricolare (azione sinergica); inoltre è possibile un aumento delle concentrazioni plasmatiche di digossina dovuto ad una diminuzione della clearance della digossina.

Deve quindi essere effettuato un monitoraggio clinico, elettrocardiografico e biologico (includendo eventualmente anche i livelli plasmatici di digossina); potrebbe essere necessario aggiustare la posologia della digitale.

Fenitoina

E' possibile un aumento dei livelli plasmatici di fenitoina con sintomi di sovradosaggio (in particolare sintomi neurologici); quindi si deve effettuare un monitoraggio clinico e non appena appaiono sintomi da sovradosaggio si deve ridurre il dosaggio della fenitoina; si devono determinare i livelli plasmatici della fenitoina.

Ciclosporina

E' possibile un aumento dei livelli plasmatici di ciclosporina dovuti ad una diminuzione della sua clearance; si deve aggiustare il dosaggio.

Anestesia generale, ossigeno-terapia (v. par. 4.4 “avvertenze speciali e precauzioni per l'uso” e par. 4.8 “effetti indesiderati”)

In pazienti sottoposti ad anestesia generale sono state riportate complicazioni potenzialmente gravi: bradicardia (che non risponde all'atropina), ipotensione, disturbi della conduzione, diminuzione della gettata cardiaca.

E' stato osservato qualche caso di complicazioni respiratorie gravi, qualche volta ad evoluzione fatale, generalmente nel periodo immediatamente

seguito un intervento chirurgico (sindrome da distress respiratorio acuto dell'adulto); ciò può essere correlato ad una possibile interazione con un'alta concentrazione di ossigeno.

Prima dell'intervento chirurgico si deve informare l'anestesista che il paziente sta assumendo amiodarone.

Farmaci metabolizzati dal Citocromo P450 3A4

Quando tali farmaci sono co-somministrati con amiodarone, inibitore del CYP 3A4, si può verificare un innalzamento delle loro concentrazioni plasmatiche che comporterebbe un possibile aumento della loro tossicità.

L'associazione di amiodarone con alte dosi di simvastatina aumenta notevolmente il rischio di miopia (v. par. 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso").

La possibile interazione di amiodarone con le altre statine non è nota.

Si suggerisce comunque una particolare attenzione quando amiodarone viene somministrato in associazione agli inibitori dell'HMG-CoA redattasi (statine).

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Amiodarone è controindicato in gravidanza, eccetto in casi eccezionali, a causa dei suoi effetti sulla tiroide del feto.

Allattamento

Amiodarone è controindicato nelle madri che allattano poiché viene escreto nel latte materno in quantità significative.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La sostanza non interferisce sulla capacità di guidare e sull'uso delle macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Locali

Possibilità di infiammazione delle vene in seguito a infusione venosa. Tale effetto può essere evitato con l'uso di un catetere venoso centrale.

Sistemici

- Vampate, sudorazione, nausea (iniezione endovenosa).
- Diminuzione della pressione arteriosa, generalmente moderata e transitoria. In seguito a sovradosaggio o a iniezione troppo rapida sono stati riportati casi di ipotensione o collasso.
- Bradicardia moderata. In alcuni casi e specialmente nei pazienti anziani, una bradicardia marcata, o più eccezionalmente un arresto sinusale, richiedono l'interruzione della terapia.
- Sono stati riportati casi di inizio o di peggioramento dell'aritmia, seguiti a volte da arresto cardiaco; sulla base delle conoscenze attuali, non è possibile differenziare ciò che è dovuto al farmaco da ciò che può essere correlato alle condizioni cardiache di base o da ciò che può essere il risultato di una perdita di efficacia della terapia. Questi effetti vengono riportati più raramente che con la maggior parte degli altri farmaci antiaritmici e generalmente si presentano nel caso di alcune interazioni

con altri farmaci o di disturbi elettrolitici (vedere 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione”).

- Sono stati riportati, all’inizio della terapia, aumenti isolati, generalmente moderati (da 1,5 a 3 volte del valore normale) delle transaminasi sieriche; questi aumenti possono regredire con la diminuzione della dose o anche spontaneamente.
- E’ stato anche riportato qualche caso di epatopatia acuta, talvolta fatale, con transaminasi sieriche elevate e/o ittero; in tali casi il trattamento deve essere interrotto e si raccomanda quindi un monitoraggio della funzionalità epatica.
- Nel 10% circa dei pazienti si può manifestare grave tossicità polmonare che può anche essere fatale, soprattutto se non viene fatta una diagnosi tempestiva. Tale tossicità comprende alveolite polmonare, polmonite, sintomi asmatici, polmonite lipoide e fibrosi polmonare. La tossicità polmonare, la tosse, la dispnea possono essere accompagnate da segni radiografici e funzionali di polmonite interstiziale (alterazione della diffusione alveolo-capillare); l’emergere di questi segni clinici richiede la sospensione della terapia e la somministrazione di farmaci corticosteroidi. Tale sintomatologia può manifestarsi anche tardivamente dopo sospensione della terapia: è, quindi, richiesto un attento prolungato monitoraggio del paziente al fine di individuare possibili alterazioni della funzionalità polmonare.
- Sono stati osservati casi molto rari di gravi complicazioni respiratorie, qualche volta fatali, riscontrati generalmente immediatamente dopo intervento chirurgico (sindrome da stress respiratorio acuto dell’adulto): alla base di tali forme vi sarebbe una possibile interazione con una elevata concentrazione di ossigeno.
- Dopo iniezione endovenosa sono stati descritti altri effetti, apparentemente eccezionali (qualche caso isolato): shock anafilattico, ipertensione intracranica benigna (pseudo-tumor cerebri), broncospasmo e/o apnea nei casi di insufficienza respiratoria grave e specialmente nei pazienti asmatici.
- Sono stati osservati casi molto rari di Sindrome da inappropriata secrezione dell’ormone antidiuretico (SIADH).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l’autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all’indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non esistono informazioni disponibili riguardanti casi di sovradosaggio con amiodarone somministrato per via endovenosa.

Sono disponibili poche informazioni relative al sovradosaggio acuto con amiodarone somministrato per via orale. E' stato riportato qualche caso di bradicardia sinusale, arresto cardiaco, attacchi di tachicardia ventricolare, "torsades de pointe", insufficienza circolatoria e danno epatico.

Il trattamento deve essere sintomatico. Non sono dializzabili né amiodarone né suoi metaboliti

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Codice ATC: C01BD01, Sistema cardiovascolare, antiaritmici, classe III.

Proprietà antiaritmiche:

- Allungamento della fase 3 del potenziale d'azione della fibra cardiaca dovuto principalmente ad una diminuzione della corrente del potassio (Classe III secondo la classificazione di Vaughan Williams); questo allungamento non è correlato con la frequenza cardiaca.
- Automaticità sinusale ridotta, che porta a bradicardia, insensibile alla somministrazione di atropina.
- Inibizione alfa- e beta-adrenergica non competitiva.
- Rallentamento della conduzione senoatriale, atriale e nodale, che è più marcata quando la frequenza cardiaca è alta.
- Nessun cambiamento della conduzione intraventricolare.
- A livello atriale, nodale e ventricolare: aumento del periodo refrattario e diminuzione dell'eccitabilità del miocardio.
- Rallentamento della conduzione e prolungamento dei periodi refrattari in vie atrioventricolari accessorie.

Proprietà anti-ischemiche

- Caduta moderata della resistenza periferica e diminuzione della frequenza cardiaca con conseguente riduzione del fabbisogno di ossigeno.
- Antagonismo non competitivo per i recettori alfa- e beta-adrenergici.
- Aumento della gettata coronarica dovuto ad un effetto diretto sulla muscolatura liscia delle arterie del miocardio.
- Mantenimento della gettata cardiaca dovuto a diminuzione della pressione aortica e della resistenza periferica.

Altro:

- Contrattilità cardiaca soprattutto dopo iniezione endovenosa.

Popolazione pediatrica

Non sono stati effettuati studi pediatrici controllati. Negli studi pubblicati la sicurezza di amiodarone è stata valutata in 1118 pazienti pediatrici affetti da aritmie varie. Le seguenti dosi sono state utilizzate nelle sperimentazioni cliniche pediatriche. Via endovenosa

- Dose di carico: 5 mg/kg di peso corporeo in un intervallo di tempo compreso tra 20 minuti e 2 ore,

- Dose di mantenimento: da 10 a 15 mg/kg/giorno da poche ore a più giorni

Se necessario la terapia orale può essere avviata in concomitanza con la dose abituale di carico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per iniezione, la concentrazione ematica dell'amiodarone diminuisce rapidamente poiché l'amiodarone si deposita nei tessuti; il massimo dell'efficacia si ottiene dopo 15 minuti dall'iniezione e si esaurisce nelle successive 4 ore. In caso di somministrazione unica il farmaco viene progressivamente eliminato; si accumula nei tessuti nel caso di iniezioni ripetute o se la terapia viene continuata per via orale.

Non sono stati effettuati studi pediatrici controllati. Nei pochi dati pubblicati disponibili in pazienti pediatriche, non sono state riscontrate differenze rispetto agli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: DL₅₀ nel ratto 170 mg/Kg i.v., > 3000 mg/Kg os, nel topo 450 mg/Kg i.p., > 3000 mg/Kg os, nel cane beagle 85-150 mg/Kg i.v.

Tossicità cronica: non sono stati rilevati fenomeni di mortalità, cali ponderali o variazione dei parametri biologici a dosi orali fino a 37,5 mg/Kg/die (4 settimane) e 16 mg/Kg/die (52 settimane) nel ratto e fino a 12,5 mg/Kg/die nel cane.

Teratogenesi: indagini effettuate nel ratto (100 mg/Kg/die) e nel coniglio (75 mg/Kg/die) non hanno evidenziato segni di tossicità fetale.

In uno studio di cancerogenicità della durata di due anni condotto nei ratti, amiodarone ha causato un aumento dei tumori follicolari della tiroide (adenomi e/o carcinomi) in entrambi i sessi per esposizione clinicamente rilevanti. Poiché i risultati sulla mutagenesi erano negativi è stato proposto un meccanismo epigenetico anziché genotossico per l'induzione di questo tipo di tumore. Nel topo non sono stati osservati carcinomi, ma un'iperplasia tiroideo-follicolare dose dipendente. Questi effetti sulla tiroide nei ratti e nei topi sono molto probabilmente dovuti ad effetti di amiodarone sulla sintesi e/o rilascio di ormoni dalla tiroide.

La rilevanza di questi risultati per l'uomo è bassa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alcool benzilico, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Incompatibile con aminofillina, eparina e soluzioni di sodio cloruro.

L'uso di apparecchiature e dispositivi medici contenenti sostanze plastificanti quali DEHP (di-2-etilfenilftalao) può determinare il rilascio in presenza di amiodarone. Per minimizzare l'esposizione del paziente a

DEHP, la diluizione finale amiodarone per infusione deve essere preferibilmente somministrata tramite supporti non contenenti DEHP. Vedere anche il par. 6.6 "Istruzioni per l'uso".

6.3 Periodo di Validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non refrigerare o congelare.

La conservazione a basse temperature può provocare la formazione di un precipitato cristallino.

Le fiale in cui sia presente un precipitato non devono essere utilizzate.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone contenente 5 fiale di vetro da 3 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bioindustria Laboratorio Italiano Medicinali S.p.A. - Via De Ambrosiis, 2 - 15067 Novi Ligure (AL)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AMIODARONE CLORIDRATO Bioindustria LIM 150 mg/3 ml soluzione iniettabile- 5 fiale 3 ml

AIC 035462011

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Ottobre 2009 (rinnovo)

10. DATA DI () REVISIONE DEL TESTO