RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amiodarone Sandoz 200 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di amiodarone (come cloridrato).
Eccipiente con effetti noti:
Ogni compressa contiene 40 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

- 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 Wolff-Parkinson-White.
- Extrasistoli e tachicardie ventricolari.
- Trattamento profilattico delle crisi di angina pectoris.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

L' amiodarone ha peculiari caratteristiche farmacologiche (assorbimento orale del 50%, estesa distribuzione tissutale, lenta eliminazione, ritardata risposta terapeutica per via orale) ampiamente variabili da individuo ad individuo; per questo la via di somministrazione, il dosaggio iniziale e quello di mantenimento debbono essere valutati caso per caso, adattandoli alla gravità dell'affezione e alla risposta clinica.

Posologia

I dosaggi raccomandati sono:

Trattamento dei disturbi del ritmo:
Il dosaggio medio iniziale consigliato è di 600 mg al giorno fino ad ottenere una buona risposta terapeutica, in media entro due settimane. Successivamente la dose può essere gradualmente ridotta fino a stabilire la dose di mantenimento abitualmente compresa tra 100-400 mg al giorno.
Quando sia difficile stabilire una soddisfacente dose giornaliera di mantenimento, si può ricorrere ad una terapia discontinua (es. 2/3 settimane al mese o 5 giorni a settimana).

Trattamento profilattico delle crisi di angor:
Attacco: 600 mg al giorno per circa 7 giorni.
Mantenimento: 100-400 mg al giorno o in maniera discontinua (5 giorni a settimana o 2/3 settimane al mese).

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Terapia concomitante: Per i pazienti che assumono amiodarone in concomitanza a inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine), vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

Bambini e adolescenti
La sicurezza e l'efficacia di amiodarone nei bambini non è ancora stata stabilita.
I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2.
Durante il trattamento di bambini (vedere paragrafo 4.4), la dose deve essere regolata in base alla superficie corporea o al peso corporeo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, allo iodio o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Bradicardie sinusali; blocco senoatriale; disturbi gravi di conduzione, senza elettrostimolatore (blocchi atrio-ventricolari gravi, blocchi bi- o trifascicolari).
- Malattia sinusale senza elettrostimolatore (rischio di arresto sinusale).
- Associazione con medicinali in grado di determinare torsioni di punta (vedere paragrafo 4.5).
- Distiroidismi o antecedenti tiroidei. Nei casi dubbi (antecedenti incerti, anamnesi tiroidea familiare) fare un esame della funzionalità tiroidea prima del trattamento.
- Gravidanza, eccetto casi eccezionali (vedere paragrafo 4.6).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze speciali
L'amiodarone può provocare manifestazioni collaterali di frequenza e gravità diverse.
Le manifestazioni osservate con maggiore frequenza non giustificano la sospensione del trattamento (vedere paragrafo 4.8). Tuttavia sono stati segnalati effetti collaterali gravi, in particolare a carico del polmone o lesioni da epatite cronica.

Tossicità polmonare
La tossicità polmonare correlata all'assunzione di amiodarone è 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 cardiorespiratorio. 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 la 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

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 essere quindi monitorati attentamente.
In ogni caso la riduzione della posologia o la sospensione del trattamento dovranno essere considerate in funzione sia della potenziale gravità dell'effetto collaterale sia della gravità della forma cardiaca in atto.
Il farmaco quindi deve essere utilizzato solo dopo aver valutato 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.

Alterazioni cardiache (vedere paragrafo 4.8)
L'azione farmacologica dell'amiodarone provoca cambiamenti elettrocardiografici: prolungamento del QT (correlato ad un allungamento della ripolarizzazione), con eventuale comparsa di onde U. Tuttavia questi non sono segni di tossicità.
Nei pazienti anziani può essere più accentuato il rallentamento della frequenza cardiaca.
Il trattamento deve essere interrotto in caso di insorgenza di blocco A-V di 2° o 3° grado, di blocco senoatriale o di blocco bifascicolare.
Sono stati segnalati casi di insorgenza di nuove aritmie o peggioramento di aritmie trattate, talvolta fatali. È importante, ma difficile, differenziare una perdita di efficacia del farmaco da un effetto proaritmico, in ogni caso questo è associato ad un peggioramento della condizione cardiaca. Gli effetti proaritmici sono segnalati più raramente con amiodarone che con altri antiaritmici e generalmente si presentano nel contesto di fattori che prolungano l'intervallo QT come interazioni con altri medicinali e/o disturbi elettrolitici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).
In caso di contemporanea prescrizione di altri medicinali cardiologici, assicurarsi che non esistano interazioni medicamentose note (vedere paragrafo 4.5).
In relazione al ridotto effetto inotropo negativo, l'amiodarone può essere utilizzato per via orale in caso di insufficienza cardiaca.

Grave bradicardia e blocco cardiaco (vedere paragrafo 4.5)
Casi di grave bradicardia, potenzialmente letale, e di blocco cardiaco sono stati osservati quando amiodarone viene usato in associazione con sofosbuvir.
La bradicardia si è generalmente manifestata entro poche ore o giorni, ma in seguito sono stati osservati casi tardivi fino a 2 settimane dopo l'inizio del trattamento dell'epatite C (HCV).
Nei pazienti in terapia con regimi terapeutici contenenti sofosbuvir, amiodarone deve essere usato solo quando le terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate.
Nel caso in cui si consideri necessario l'uso concomitante di sofosbuvir, si raccomanda il monitoraggio cardiaco dei pazienti in contesto ospedaliero per le prime 48 ore di co-somministrazione; successivamente, il monitoraggio ambulatoriale o l'automisurazione della frequenza cardiaca devono essere effettuati tutti i giorni per almeno le prime 2 settimane di trattamento.
A causa della lunga emivita di amiodarone, un adeguato monitoraggio deve essere effettuato anche per i pazienti che hanno interrotto amiodarone da pochi mesi e che devono iniziare la terapia con sofosbuvir
Tutti i pazienti trattati con amiodarone, in combinazione con regimi terapeutici contenenti sofosbuvir, devono essere avvertiti dei sintomi di bradicardia e di blocco cardiaco e devono essere avvisati di rivolgersi urgentemente al medico nel caso in cui compaiano. (vedere paragrafo 4.5)

Disfunzione del trapianto primario (PGD - primary graft dysfunction)
In studi retrospettivi, l'uso di amiodarone nel destinatario del trapianto prima del trapianto cardiaco è stato associato ad un aumentato rischio di PGD.
La PGD è una complicanza potenzialmente letale del trapianto cardiaco, presente come una disfunzione sinistra, destra o biventricolare che si verifica entro le prime 24 ore dall'intervento chirurgico di trapianto per il quale non esiste una causa secondaria identificabile (vedere paragrafo 4.8). Una PGD grave può essere irreversibile.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per i pazienti che sono nella lista d'attesa per il trapianto di cuore, si dovrebbe prendere in considerazione l'uso di un farmaco antiaritmico alternativo il prima possibile prima del trapianto.

Ipertiroidismo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)
Può presentarsi durante il trattamento con amiodarone oppure fino a numerosi mesi dopo la sua interruzione. Segni clinici, generalmente lievi, come perdita di peso, insorgenza di aritmia, angina, insufficienza cardiaca congestizia dovrebbero allertare il medico. La diagnosi è supportata da una chiara diminuzione del livello sierico di TSH ultrasensibile (usTSH). In tal caso si deve interrompere il trattamento con amiodarone. Generalmente si ottiene la guarigione entro pochi mesi dall'interruzione del trattamento; la guarigione clinica precede la normalizzazione dei test di funzionalità tiroidea. Casi gravi, con manifestazione clinica di tirotossicità, talvolta fatali, richiedono un intervento terapeutico di emergenza. Il trattamento deve essere adattato al singolo caso: farmaci antitiroidei (che possono essere non sempre efficaci) ed eventuale terapia corticosteroide.

Disturbi epatici (vedere paragrafo 4.8)
Si raccomanda uno stretto monitoraggio della funzionalità epatica (transaminasi) all'inizio della terapia con amiodarone, e con regolarità durante il trattamento. Si possono verificare disordini epatici acuti (inclusa grave insufficienza epatocellulare o insufficienza epatica, a volte fatale) e disordini epatici cronici con amiodarone per via orale e endovenosa e entro le prime 24 ore dalla somministrazione EV. Pertanto, la dose di amiodarone deve essere ridotta o il trattamento interrotto se l'aumento delle transaminasi è superiore a 3 volte il limite superiore della norma.
I segni clinici e biologici dei disordini epatici cronici dovuti ad amiodarone per via orale possono essere minimi (epatomegalia, aumento delle transaminasi fino a 5 volte il valore corrispondente al limite superiore della norma) e reversibili con la sospensione del trattamento, tuttavia sono stati riportati casi con esito fatale.
In caso di epatomegalia o sospetta colestasi il farmaco dovrebbe essere tempestivamente interrotto ed il paziente sottoposto a controllo ecografico. 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 potrà essere impiegato solo quando indispensabile e dovrà essere sospeso in caso si manifesti un peggioramento del danno epatico.

Disturbi neuromuscolari (vedere paragrafo 4.8)
Amiodarone può indurre neuropatia periferica sensomotoria e/o miopatia. Generalmente si ottiene la guarigione entro numerosi mesi dopo interruzione di amiodarone, ma talvolta può essere incompleta.

Disturbi oculari (vedere paragrafo 4.8)
In caso di offuscamento visivo o di diminuzione dell'acuità visiva, eseguire subito un esame oftalmologico completo comprendente la fundoscopia. La comparsa di neuropatia ottica e/o neurite ottica richiede l'interruzione di amiodarone per evitare una potenziale progressione a cecità.

Reazioni bollose gravi
Reazioni cutanee da sindrome di Steven Johnson (SJS) pericolose per la vita o addirittura fatali, Necrolisi epidermica tossica (TEN) (vedi paragrafo 4.8). Se i sintomi o i segni di SJS, o TEN, (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa) sono presenti, il trattamento con amiodarone deve essere interrotto immediatamente.

Interazioni farmacologiche (vedere paragrafo 4.5)
Non è raccomandato l'uso concomitante di amiodarone con i seguenti farmaci: betabloccanti, calcioantagonisti che riducono la frequenza cardiaca (verapamil, diltiazem), lassativi stimolanti che possono causare ipopotassiemia.

Precauzioni d'impiego
Poiché gli effetti indesiderati (vedere paragrafo 4.8) sono generalmente dose-dipendenti, si deve somministrare la dose minima efficace di mantenimento.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Avvertire i pazienti di evitare di esporsi al sole e di usare misure protettive durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

Monitoraggio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)
Prima di iniziare il trattamento con amiodarone si raccomanda di effettuare l'ECG e di misurare il potassio sierico. Durante il trattamento si consiglia di monitorare le transaminasi (vedere paragrafo 4.4) e l'ECG. Inoltre, poiché amiodarone può provocare ipotiroidismo o ipertiroidismo, in particolare in quei pazienti con anamnesi personale di disturbi della tiroide o nei soggetti anziani si raccomanda di effettuare monitoraggi clinici e biologici (usTSH) prima di iniziare e durante il trattamento, e per parecchi mesi dopo la sospensione. Nel caso di sospetta disfunzione tiroidea si devono misurare i livelli sierici di usTSH.
In particolare nel contesto della somministrazione cronica di medicinali antiaritmici, sono stati segnalati casi di aumento della defibrillazione ventricolare e/o della soglia di stimolazione del pacemaker o del dispositivo defibrillatore cardioversore impiantabile, che possono potenzialmente modificarne l'efficacia. Pertanto, si raccomanda una ripetuta verifica del funzionamento del dispositivo prima e durante la terapia con amiodarone.

Anomalie tiroidee (vedere paragrafo 4.8)
La presenza di iodio nella molecola di amiodarone può interferire con la fissazione dello iodio radioattivo. Comunque i test di funzionalità tiroidea (T3 libero, T4 libero, TSH ultrasensibile) rimangono interpretabili.
Amiodarone inibisce la conversione periferica di tiroxina (T4) a triiodotironina (T3) e può causare isolate alterazioni biochimiche (aumento sierico di T4 libero, mentre T3 libero diminuisce leggermente o anche rimane a livelli normali) nei pazienti clinicamente eutiroidei. In tali casi non c'è motivo di interrompere il trattamento con amiodarone.
Si deve prendere in considerazione il sospetto di ipotiroidismo se si presentano i seguenti segni clinici generalmente lievi: aumento di peso, intolleranza al freddo, ridotta attività, eccessiva bradicardia. La diagnosi è supportata da un chiaro aumento di usTSH sierico. Generalmente si torna ad eutiroidismo entro 1-3 mesi dopo interruzione del trattamento. In situazioni di pericolo di vita, si può continuare la terapia con amiodarone in associazione a L-tiroxina. La dose di L-tiroxina è aggiustata secondo i livelli di TSH.

Anestesia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8)
Prima di un intervento chirurgico l'anestesista deve essere informato che il paziente è in trattamento con amiodarone.

Associazione con statine
Si raccomanda di usare una statina non metabolizzata dal CYP 3A4 quando co-somministrata con amiodarone (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione pediatrica
In questi pazienti la sicurezza e l'efficacia di amiodarone non sono state dimostrate. Pertanto non è raccomandato l'uso in questi pazienti.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti.
Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- <u>Medicinali che inducono torsioni di punta o prolungamento del QT</u>
  - medicinali che inducono torsioni di punta
  L'associazione con farmaci in grado di provocare torsioni di punta è controindicata (vedere paragrafo 4.3):
  - antiaritmici come quelli della Classe IA, sotalolo, bepridil.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- non antiaritmici come vincamina, alcuni farmaci neurolettici tra cui sultopride, cisapride, eritromicina E.V., pentamidina (per somministrazione parenterale), poiché si può avere un aumento del rischio di torsioni di punta potenzialmente letali.

- *medicinali che prolungano il QT*
La concomitante somministrazione di amiodarone con altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT richiede un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici per ciascun paziente dal momento che il rischio di torsioni di punta può aumentare e i pazienti devono essere monitorati per il prolungamento del QT.

Fluorochinoloni
I fluorochinoloni devono essere evitati in pazienti in terapia con amiodarone.

- Medicinali IMAO
L'associazione con medicinali IMAO è controindicata.

- Medicinali che riducono la frequenza cardiaca o causano disturbi dell'automatismo e/o della conduzione.
L'associazione con questi medicinali è sconsigliata:
  - betabloccanti e calcioantagonisti che riducono la frequenza cardiaca (verapamil, diltiazem) per la possibilità di disturbi di automatismo (bradicardia eccessiva) e di conduzione.

- Fattori che possono indurre ipopotassiemia
L'associazione con medicinali che possono indurre ipotassiemia è sconsigliata:
  - lassativi stimolanti: per la comparsa di una possibile ipopotassiemia aumentando di conseguenza il rischio di torsioni di punta; si devono quindi utilizzare altri tipi di lassativi.

Occorre cautela quando i seguenti medicinali vengono associati con Amiodarone Sandoz:
- diuretici in grado di dare ipopotassiemia, soli o associati
- glucocorticoidi e mineralcorticoidi sistemici, tetracosactide
- amfotericina B per via e.v.

È necessario prevenire l'ipopotassiemia (e correggerla), si deve monitorare l'intervallo QT e, in caso di torsioni di punta, non somministrare antiaritmici (si deve iniziare una stimolazione ventricolare; si può utilizzare magnesio per via e.v.).

Anestesia generale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)
In pazienti sottoposti ad anestesia generale sono state riportate complicazioni potenzialmente gravi: bradicardia (insensibile all'atropina), ipotensione, disturbi della conduzione, diminuzione della gittata cardiaca.
Sono stati osservati casi molto rari di complicazioni respiratorie gravi (sindrome da distress respiratorio acuto dell'adulto) qualche volta fatali, generalmente nel periodo immediatamente seguente un intervento chirurgico. Ciò può essere correlato ad una possibile interazione con un'alta concentrazione di ossigeno.

Effetto di Amiodarone Sandoz su altri medicinali
Amiodarone e/o il suo metabolita, desetilamiodarone, inibiscono il CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e la glicoproteina-P e possono aumentare l'esposizione ai loro substrati.
A causa della lunga emivita di amiodarone, le interazioni possono essere osservate per diversi mesi dopo l'interruzione di amiodarone.

- Substrati delle PgP
Amiodarone è un inibitore delle P-glicoproteine (P-gp). Ci si attende che la somministrazione concomitante con i substrati P-gp porti ad un aumento della loro esposizione.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- *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 elettrocardiografico e dei livelli plasmatici di digossina; e si devono monitorare i pazienti osservando i segni clinici relativi alla tossicità della digitale. Può essere necessario adattare la posologia della digitale.

- *Dabigatran*
Occorre cautela nella somministrazione di amiodarone con dabigatran a causa del rischio di sanguinamento. Potrebbe essere necessario adattare il dosaggio di dabigatran secondo quanto riportato nelle informazioni del prodotto autorizzate.

- Substrati del CYP2C9

Amiodarone aumenta le concentrazioni dei substrati del CYP2C9 come warfarin o fenitoina per inibizione del citocromo P450 2C9.

- *Warfarin*
L'associazione di warfarin e amiodarone può potenziare l'effetto dell'anticoagulante orale, aumentando così il rischio di sanguinamento. È necessario monitorare i livelli di protrombina (INR) in modo più regolare ed adattare la posologia degli anticoagulanti sia durante il trattamento con amiodarone che dopo la sua interruzione.

- *Fenitoina*
L'associazione di fenitoina con amiodarone può portare a sovradosaggio di fenitoina che si manifesta con sintomi neurologici. 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.

- Substrati del CYP2D6
  - *Flecainide*
  Amiodarone aumenta le concentrazioni plasmatiche di flecainide per inibizione del citocromo CYP 2D6. Quindi si deve adattare il dosaggio di flecainide.

- Substrati del CYP P450 3A4:
  Quando tali medicinali sono co-somministrati con amiodarone, inibitore del CYP 3A4, si può verificare un innalzamento delle loro concentrazioni plasmatiche che può comportare un aumento della loro tossicità.
  - *Statine*: il rischio di tossicità muscolare (ad es. rabdomiolisi) è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con statine metabolizzate dal CYP 3A4 quali simvastatina, atorvastatina e lovastatina. Si raccomanda di usare una statina non metabolizzata dal CYP 3A4 quando co-somministrata con amiodarone.
  - *Ciclosporina*: - *Fentanil*: l'associazione con amiodarone può accrescere gli effetti farmacologici di fentanil e aumentarne il rischio di tossicità.
  - *Altri medicinali metabolizzati dal CYP 3A4*: lidocaina, sirolimus, tacrolimus, fentanil, sildenafil, midazolam, triazolam, diidroergotamina, ergotamina, colchicina.

Effetto di altri medicinali su Amiodarone Sandoz
Inibitori del CYP3A4 e CYP2C8 sono potenzialmente in grado di inibire il metabolismo dell'amiodarone e aumentare la sua esposizione. Si raccomanda di evitare gli inibitori del CYP3A4 (per es. succo di pompelmo e alcuni medicinali) durante il trattamento con amiodarone.

Altre interazioni farmacologiche con Amiodarone Sandoz (vedere paragrafo 4.4)

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La somministrazione concomitante di amiodarone con sofosbuvir in associazione con un altro antivirale ad azione diretta (come daclatasvir, simeprevir, o ledipasvir) nei confronti del virus dell'epatite C (HCV) non è raccomandata in quanto può portare a grave bradicardia severa sintomatica. Il meccanismo di questo effetto bradicardico è sconosciuto.
Utilizzare solo in assenza di terapie alternative.
Se la co-somministrazione non può essere evitata si raccomanda un attento monitoraggio cardiaco nel caso la co-somministrazione di questo medicinale con sofosbuvir non possa essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza
Amiodarone Sandoz è controindicato durante la gravidanza, a meno che le condizioni della donna non rendano necessario il trattamento con amiodarone, a causa dei suoi effetti sulla tiroide del feto.

Allattamento
L'amiodarone viene escreto in quantità significative nel latte materno, pertanto è controindicato durante l'allattamento.

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

Sulla base dei dati di sicurezza di amiodarone, non è stata evidenziata nessuna influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono classificate per classe sistemico organica e per frequenza usando la seguente convenzione:

Molto comune (≥1/10), comune (≥1/100 a <1/10), non comune (≥1/1.000 a <1/100), raro (≥1/10.000 a <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico
- Molto raro: Anemia emolitica, anemia aplastica, trombocitopenia.
- Non nota: granuloma del midollo osseo, neutropenia, agranulocitosi.

Disturbi del sistema immunitario
- Non nota: edema angioneurotico (edema di Quincke), reazione anafilattica, shock anafilattico.

Patologie endocrine (vedere paragrafo 4.4)
- Comune: ipotiroidismo, ipertiroidismo talvolta fatale.
- Molto raro: sindrome della secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH).

Disturbi del metabolismo e della nutrizione
-Non nota: diminuzione dell'appetito.

Disturbi psichiatrici
- Comune: diminuzione della libido
- Non nota: delirio (incluso confusione), allucinazioni

Patologie del sistema nervoso
- Comune: tremore extrapiramidale, incubi, disturbi del sonno.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Non comune: neuropatia periferica sensomotoria e/o miopatia, generalmente reversibile con l'interruzione del farmaco (vedere paragrafo 4.4).
- Molto raro: atassia cerebellare, ipertensione intracranica benigna (pseudo-tumor cerebri), cefalea.
- Non nota: Parkinsonismo, parosmia.

Patologie dell'occhio
- Molto comune: microdepositi corneali, generalmente limitati all'area sotto la pupilla. Possono accompagnarsi alla percezione di aloni colorati in luce abbagliante o a visione offuscata. I microdepositi corneali sono costituiti da depositi lipidici complessi e sono reversibili dopo sospensione del trattamento.
- Molto raro: neuropatia/nevrite ottica che può progredire a cecità (vedere paragrafo 4.4).

Patologie cardiache
- Comune: bradicardia, generalmente moderata e dose-dipendente.
- Non comune:

disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco A-V di vario grado) (vedere paragrafo 4.4);
insorgenza o peggioramento di aritmia, seguiti a volte da arresto cardiaco (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Molto raro: Bradicardia marcata o arresto sinusale in pazienti con disfunzione del nodo sinusale e/o in pazienti anziani.
- Non nota: torsioni di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Patologie vascolari
- Molto raro: vasculiti.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (vedere paragrafo 4.4)
Nel 10% circa dei pazienti si può manifestare grave tossicità polmonare talvolta fatale, soprattutto se non viene diagnosticata tempestivamente. Tale tossicità comprende alveolite polmonare, polmonite, sintomi asmatici, polmonite lipoide e fibrosi polmonare. La tossicità polmonare, la tosse e 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 medicinali corticosteroidei. Tale sintomatologia può manifestarsi anche tardivamente dopo sospensione della terapia: è quindi richiesto un attento e prolungato monitoraggio del paziente al fine di individuare possibili alterazioni della funzionalità polmonare.
Nei pazienti che manifestano dispnea da sforzo, da sola o associata a un decadimento dello stato generale (affaticamento, diminuzione di peso, febbre) deve essere effettuato un esame radiologico del torace.
I disturbi polmonari sono generalmente reversibili dopo una precoce interruzione della terapia con amiodarone. Generalmente i segni clinici si risolvono entro 3-4 settimane, seguiti da un miglioramento più lento della funzionalità polmonare e del quadro radiologico (parecchi mesi). Quindi si deve sospendere la terapia con amiodarone e si deve valutare la terapia con i corticosteroidi.
- Comune: tossicità polmonare (polmonite alveolare/interstiziale o fibrosi, pleurite, bronchiolite obliterante con polmonite organizzata/BOOP), talvolta fatale (vedere paragrafo 4.4).
- Molto raro: broncospasmo nei pazienti con insufficienza respiratoria grave, e specialmente nei pazienti asmatici, sindrome da distress respiratorio acuto dell'adulto, talvolta fatale, in genere immediatamente dopo un intervento chirurgico (possibile interazione con un'alta concentrazione di ossigeno) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Non nota: emorragia polmonare.

Patologie gastrointestinali
- Molto comune: disturbi gastrointestinali benigni (nausea, vomito, disgeusia) che generalmente si presentano con la dose di carico e si risolvono con la riduzione della dose.
- Comune: stipsi.
- Non comune: secchezza della bocca
- Non nota: pancreatite (acuta)

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)
- Molto comune: aumento isolato delle transaminasi sieriche, generalmente moderato (da 1,5 a 3 volte rispetto ai valori normali) all'inizio della terapia, possono ritornare normali con la riduzione della dose o anche spontaneamente.
- Comune: epatopatia acuta con elevati livelli sierici di transaminasi e/o ittero, comprendente insufficienza epatica talvolta fatale.
- Molto raro: epatopatie croniche (epatiti pseudo-alcooliche, cirrosi) talvolta fatali.
- Non nota: granuloma epatico.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo
- Molto comune: Fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.4).
- Comune: pigmentazioni della pelle di colore grigio ardesia o bluastro in caso di trattamento prolungato con dosaggi giornalieri elevati; tali pigmentazioni scompaiono lentamente dopo interruzione del trattamento, eczema.
- Molto raro: eritema durante radioterapia, rash cutanei generalmente non specifici, dermatite esfoliativa, alopecia.
- Non nota: orticaria, reazioni cutanee gravi a volte fatali come necrolisi epidermica tossica (TEN), syndrome di Steven-Johnson (SJS), dermatite bollosa, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
- Frequenza non nota: sindrome simil-lupoide

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella
- Molto raro: epididimite, impotenza.

Esami diagnostici
- Molto raro: aumento della creatinina nel sangue.

Lesioni, avvelenamento e complicazioni procedurali
- Non nota: Disfunzione del trapianto primario dopo trapianto cardiaco (vedere paragrafo 4.4).

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 http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Non sono disponibili molte informazioni relative al sovradosaggio acuto con amiodarone. È stato riportato qualche caso di bradicardia sinusale, arresto cardiaco, tachicardia ventricolare, torsioni di punta, insufficienza circolatoria e danno epatico.
Il trattamento deve essere sintomatico. Amiodarone e i suoi metaboliti non sono dializzabili.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Proprietà anti-aritmiche:

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- 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 nella conduzione senoatriale, atriale e nodale, che è più marcato 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 gittata coronarica dovuto ad un effetto diretto sulla muscolatura liscia delle arterie del miocardio.
- Mantenimento della gittata cardiaca dovuto a diminuzione della pressione aortica e della resistenza periferica.

Altro:
- Nessun effetto inotropo negativo significativo.

Popolazione pediatrica:
Non sono stati condotti studi pediatrici controllati.
In studi pubblicati la sicurezza dell'amiodarone è stata valutata su 1118 pazienti pediatrici con varie aritmie.
Le dosi seguenti sono state impiegate in studi clinici pediatrici.
Per via orale
- Dose di carico: da 10 a 20 mg/kg/die da 7 a 10 giorni (o 500 mg/m^2/die, se espresso in metri quadrati).
- Dose di mantenimento: si deve usare la minima dose efficace; in base alla risposta individuale essa è compresa nell'intervallo fra 5 e 10 mg/kg/die (o 250 mg/m^2/die, se espresso in metri quadrati).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Amiodarone viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e anche dal CYP2C8.
Amiodarone e il suo metabolita, desetilamiodarone, sono potenzialmente in grado di inibire in vitro il CYP1A1, CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4.
Amiodarone e desetilamiodarone sono anche potenzialmente in grado di inibire alcuni trasportatori come la P-gp. Dati in vivo descrivono le interazioni di amiodarone su CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e sui substrati della P-gp.
Dopo somministrazione orale, amiodarone è assorbito lentamente e in modo variabile.
Amiodarone ha un volume di distribuzione molto grande, ma variabile a causa del vasto accumulo in vari distretti (tessuto adiposo, organi altamente perfusi come il fegato, i polmoni e la milza).
La biodisponibilità orale varia tra il 30 e l'80%, a seconda del singolo paziente (il valore medio è circa il 50%). Dopo somministrazione singola, la concentrazione plasmatica al picco viene raggiunta dopo 3-7 ore. Gli effetti terapeutici si ottengono generalmente dopo una settimana (da pochi giorni a due settimane) a seconda della dose di carico.

Amiodarone ha un'emivita lunga e mostra una variabilità individuale considerevole (da 20 a 100 giorni). Durante i primi giorni di terapia, il farmaco si accumula in quasi tutti i tessuti, specialmente in quello adiposo.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'eliminazione si verifica dopo qualche giorno e la concentrazione plasmatica allo steady-state viene raggiunta tra uno e parecchi mesi, a seconda del singolo paziente.
Considerando le caratteristiche suddette, devono essere usate dosi di carico per ottenere rapidamente i livelli tissutali necessari ad avere un effetto terapeutico.

Ogni dose di 200 mg di amiodarone contiene 75 mg di iodio, dei quali 6 mg si staccano dalla molecola come iodio libero. Amiodarone viene escreto principalmente per via biliare e fecale. L'escrezione renale è trascurabile: ciò consente la somministrazione di dosi standard in pazienti con insufficienza renale.

Dopo interruzione del trattamento, l'eliminazione continua per parecchi mesi; quindi si deve tenere in considerazione la persistenza, da 10 giorni ad un mese, dell'effetto farmacodinamico.
Non sono stati effettuati studi pediatrici controllati. Nei limitati dati pubblicati disponibili in pazienti pediatrici non si sono riscontrate differenze rispetto agli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: DL_{50} nel ratto 170 mg/kg E.V., > 3000 mg/kg os, nel topo 450 mg/kg i.p., > 3000 mg/kg os, nel cane beagle 85-150 mg/kg E.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 esposizioni 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 tiroido-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

Amido di mais
Cellulosa microcristallina
Lattosio
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone contenente blisters di 20 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. – Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA) - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 033200015 – "200 mg compresse", 20 compresse in blister

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Febbraio 2000/Febbraio2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 05/04/2023

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).