

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amiodarone Mylan 200 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: 200 mg di amiodarone cloridrato

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene 100 mg di lattosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Comprese bianche biconvesse, non rivestite, marcate con "AM" linea di incisione '200' su un lato e 'G' sul lato opposto.

La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Il trattamento deve essere iniziato e normalmente monitorato solo in ambiente ospedaliero o sotto la supervisione di uno specialista.

Amiodarone è indicato solo per il trattamento di disturbi del ritmo gravi e/o sintomatici che non rispondono ad altre terapie o quando non possono essere impiegati altri trattamenti.

Tachiaritmie associate alla sindrome di Wolff-Parkinson-White.

Flutter e fibrillazione atriale quando non possono essere usati altri medicinali.

Tutti i tipi di tachiaritmia di natura parossistica, incluso: tachicardie sopraventricolari, nodali e ventricolari, fibrillazione ventricolare quando non possono essere usati altri medicinali.

Le compresse vengono usate sia per una stabilizzazione che per un trattamento a lungo termine.

L'amiodarone è indicato per la prevenzione delle aritmie ventricolari in pazienti ad alto rischio a seguito di infarto del miocardio o in pazienti con segni clinici di insufficienza cardiaca congestizia e/o LVEF minore del 40% che ricevono un appropriato trattamento per l'insufficienza cardiaca, comprendente gli ACE-inibitori. Si deve usare la dose minima efficace ed il trattamento deve essere iniziato/usato solo sotto supervisione ospedaliera o di uno specialista.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Amiodarone Mylan deve essere assunto per via orale.

Considerazioni generali

Dose iniziale

Una dose iniziale alta è necessaria a causa della lenta insorgenza d'azione prima di raggiungere i livelli tissutali di amiodarone necessari.

Mantenimento

Un dosaggio troppo alto durante la terapia di mantenimento può però condurre ad effetti indesiderati, che si ritiene siano correlati ad alti livelli tissutali di amiodarone e dei suoi metaboliti.

Amiodarone è fortemente legato alle proteine e ha un'emivita plasmatica media di 50 giorni (range segnalato 20-100 giorni). Ne consegue che si deve attendere un tempo sufficiente per un nuovo equilibrio di distribuzione tra gli aggiustamenti posologici. Nei pazienti con aritmie potenzialmente fatali, l'emivita lunga è una considerevole salvaguardia, in quanto la dimenticanza di dosi occasionali non ha un impatto significativo sull'effetto terapeutico complessivo. È particolarmente importante che venga usato il dosaggio minimo efficace e che il paziente sia sottoposto a monitoraggio regolare per rilevare caratteri clinici associati ad un eccesso dosaggio di amiodarone e consentire di conseguenza un aggiustamento posologico.

Sospensione/riduzione del dosaggio

Gli effetti indesiderati scompaiono lentamente con la diminuzione dei livelli tissutali. Dopo la sospensione del farmaco, l'amiodarone residuo legato ai tessuti, può proteggere il paziente per un periodo di tempo fino ad un mese. Tuttavia deve essere considerata la possibilità di ricomparsa di aritmie cardiache durante questo periodo.

A causa dell'effetto del cibo sull'assorbimento, l'amiodarone deve essere assunto in orari regolari in considerazione dei pasti (vedere paragrafo 5.2).

Adulti

È particolarmente importante che venga impiegata in tutti i casi la minima dose efficace e che il dosaggio venga calibrato sulla risposta e sul benessere individuale del paziente. In generale, i seguenti schemi posologici sono efficaci:

Stabilizzazione iniziale

Il trattamento deve essere iniziato con 200 mg, 3 volte al giorno e può continuare per 1 settimana. Il dosaggio deve poi essere ridotto a 200 mg due volte al giorno per un'ulteriore settimana.

Mantenimento

Dopo il periodo iniziale il dosaggio deve essere ridotto ad una singola dose giornaliera di 200 mg, o se necessario una dose più bassa. Le compresse da 100 mg possono essere usate per stabilire la dose giornaliera minima richiesta per mantenere il controllo dell'aritmia. In casi rari la dose di mantenimento può superare i 200 mg. La dose di mantenimento deve essere riconsiderata regolarmente, soprattutto se supera i 200 mg.

Passaggio dalla somministrazione endovenosa alla terapia orale

Non appena si sia ottenuta una risposta adeguata, si deve passare contemporaneamente alla terapia orale con la dose di carico abituale (200 mg tre volte al giorno). Amiodarone per via endovenosa deve essere poi gradualmente sospeso.

In pazienti che assumono Amiodarone Mylan con simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare i 20 mg/ die (vedere paragrafi 4.4 and 4.5).

Anziani

Come per tutti i pazienti, è importante usare la minima dose efficace. Mentre non esistono evidenze che i requisiti per il dosaggio siano diversi nei pazienti anziani, questi possono essere più soggetti a bradicardia e difetti della conduzione, se vengono impiegate dosi troppo alte. Di particolare importanza è l'esecuzione di un monitoraggio della funzione tiroidea (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.8).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di amiodarone nei bambini non sono state stabilite. Pertanto il suo uso nei pazienti pediatrici non è raccomandato. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2 ma non possono essere fatte raccomandazioni sulla posologia.

4.3 Controindicazioni

Bradicardia sinusale e blocco cardiaco senoatriale. Nei pazienti con gravi disturbi della conduzione (blocco atrioventricolare di grado elevato, blocco bifascicolare o trifascicolare) o con malattia del nodo del seno amiodarone deve essere usato solo congiuntamente ad un pacemaker.

Evidenza o storia di disfunzione tiroidea. Un controllo della funzione della tiroide deve essere effettuato in tutti i pazienti prima dell'inizio della terapia con amiodarone.

Ipersensibilità all'amiodarone, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 o allo iodio. Una compressa da 200 mg contiene circa 75 mg di iodio.

L'associazione di amiodarone con medicinali che possono indurre una torsione di punta è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Un trattamento concomitante con inibitori delle monoaminoossidasi è controindicato.

Gravidanza, eccetto che in circostanze eccezionali (vedere paragrafo 4.6).

Allattamento (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'amiodarone può provocare gravi reazioni avverse che colpiscono gli occhi, il cuore, i polmoni, il fegato, la tiroide, la pelle ed il sistema nervoso periferico (vedere paragrafo 4.8). Dal momento che queste reazioni possono essere ritardate, i pazienti in trattamento a lungo termine devono essere attentamente monitorati. Poiché gli effetti indesiderati sono generalmente dose-dipendenti, si deve somministrare la dose minima efficace di mantenimento.

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

Disfunzione dell'innesto primario post-trapianto cardiaco

Negli studi retrospettivi, l'uso dell'amiodarone nel ricevente del trapianto prima del trapianto di cuore è stato associato ad un aumentato rischio di disfunzione dell'innesto primario (PGD).

La PGD è una complicanza del trapianto di cuore potenzialmente pericolosa per la vita che si presenta come disfunzione a sinistra, a destra o biventricolare e che si verifica entro le prime 24 ore dall'intervento chirurgico del trapianto per la quale non esiste una causa secondaria identificabile (vedere il paragrafo 4.8). La PGD grave può essere irreversibile.

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

Grave bradicardia e arresto cardiaco (vedere paragrafo 4.5):

Casi di grave bradicardia, potenzialmente letali e di blocco cardiaco sono stati osservati quando amiodarone viene usato in associazione con regimi di trattamento contenenti sofosbuvir.

La bradicardia si è verificata generalmente entro poche ore o pochi giorni, ma sono stati osservati casi con un tempo di insorgenza più lungo per lo più fino a 2 settimane dopo l'inizio del trattamento per l'HCV.

Amiodarone deve essere utilizzato solo nei pazienti in regime di trattamento con sofosbuvir quando altri trattamenti antiaritmici alternativi non sono tollerati o sono controindicati.

Qualora si consideri necessario l'uso concomitante di amiodarone, si raccomanda che i pazienti si sottopongano a monitoraggio cardiaco in regime ospedaliero per le prime 48 ore di somministrazione concomitante, dopodiché deve essere effettuato un monitoraggio ambulatoriale o di automonitoraggio della frequenza cardiaca su base giornaliera fino ad almeno le prime 2 settimane di trattamento

A causa della lunga emivita dell'amiodarone, il monitoraggio cardiaco come descritto sopra deve essere effettuato anche per i pazienti che hanno interrotto l'amiodarone negli ultimi mesi e devono iniziare un regime contenente sofosbuvir.

Tutti i pazienti in trattamento concomitante o recente di amiodarone, devono essere avvertiti dei sintomi di bradicardia e di blocco cardiaco e devono essere avvisati di rivolgersi urgentemente al medico se ne fanno esperienza

Patologie cardiache (vedere paragrafo 4.8)

Un dosaggio troppo alto può provocare una grave bradicardia e disturbi della conduzione con la comparsa di un ritmo idioventricolare, in particolare nei pazienti anziani e durante la terapia con digitale. In queste circostanze il trattamento con amiodarone deve essere sospeso. In caso di necessità si possono somministrare stimolanti beta adrenergici o

glucagone. A causa della prolungata emivita dell'amiodarone, se la bradicardia è grave e sintomatica deve essere considerato l'impianto di un pacemaker.

L'amiodarone per via orale non è controindicato nei pazienti con insufficienza cardiaca conclamata o latente, ma si deve usare prudenza, in quanto un'insufficienza cardiaca esistente può occasionalmente venire aggravata. In tali casi, Amiodarone compresse deve essere usato con altre terapie adeguate.

L'azione farmacologica di amiodarone provoca alterazioni dell'ECG: prolungamento di QT (correlato a prolungata ripolarizzazione) con possibile sviluppo di onde U ed onde T deformate; queste alterazioni non riflettono una tossicità.

Negli anziani la frequenza cardiaca può diminuire marcatamente.

Il trattamento deve essere sospeso nei casi di insorgenza di blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado, blocco senoatriale o blocco bifascicolare (vedere anche paragrafo 4.3).

L'amiodarone ha un basso effetto proaritmico. Sono stati segnalati insorgenze di nuove aritmie o peggioramento di aritmie trattate, talvolta ad esito fatale. È importante, ma difficile, differenziare tra una mancanza di efficacia del medicinale ed un effetto proaritmico, che ciò sia connesso o meno con un peggioramento della condizione cardiaca. Effetti proaritmici in genere compaiono nel contesto di fattori di prolungamento del tratto QT come interazioni farmacologiche e/o disturbi elettrolitici (vedere anche paragrafi 4.5 e 4.8). Nonostante il prolungamento dell'intervallo QT, amiodarone presenta una bassa attività torsadogenica.

Prima di iniziare una terapia con amiodarone, si raccomanda di effettuare un ECG e la determinazione del potassio sierico. Si raccomanda un monitoraggio dell'ECG durante il trattamento.

Amiodarone può aumentare la soglia di defibrillazione e/o soglia di stimolazione in pazienti con un defibrillatore cardioverter impiantabile o un pacemaker, che può influenzare negativamente l'efficacia del dispositivo. Test regolari sono raccomandati per garantire il corretto funzionamento del dispositivo dopo l'inizio della terapia o il cambiamento di posologi

Patologie endocrine (vedere paragrafo 4.8)

Amiodarone può provocare ipotiroidismo o ipertiroidismo, in particolare in pazienti con anamnesi personale di disturbi della tiroide. Si raccomanda di effettuare monitoraggi clinici e biologici [(incluso TSH ultrasensibile (usTSH)] prima di iniziare il trattamento in tutti i pazienti. Il monitoraggio deve essere effettuato durante il trattamento, ad intervalli di 6 mesi e per parecchi mesi dopo la sua sospensione. Questo è particolarmente importante negli anziani. Nei pazienti in cui l'anamnesi indica un aumento del rischio di disfunzione tiroidea, si raccomandano controlli regolari. Nel caso di sospetta disfunzione tiroidea si devono misurare i livelli sierici di usTSH.

Amiodarone contiene iodio e quindi può interferire con l'assorbimento di radioiodio. Tuttavia, i test di funzionalità tiroidea (T3 e T4 liberi, usTSH) rimangono interpretabili. Amiodarone inibisce la conversione periferica di levotiroxina (T4) a triiodotironina (T3) e può causare cambiamenti biochimici isolati (aumento di T4 libero nel siero, con T3 leggermente diminuito o addirittura normale) nei pazienti clinicamente eutiroidi. Non vi è alcuna ragione in questi casi di interrompere il trattamento con amiodarone se non c'è evidenza clinica o ulteriore evidenza biologica (usTSH) di malattie della tiroide.

Ipotiroidismo:

Si deve prendere in considerazione il sospetto di ipotiroidismo se si presentano i seguenti segni clinici: aumento di peso, intolleranza al freddo, ridotta attività, eccessiva bradicardia. La diagnosi è supportata da un chiaro aumento di usTSH sierico, da una risposta esagerata del TSH al TRH. I livelli di T₃ e T₄ possono essere bassi. Generalmente si torna ad eutiroidismo entro 3 mesi dopo interruzione del trattamento. In situazioni di pericolo di vita, si può continuare la terapia con amiodarone in associazione a levotiroxina. La dose di levotiroxina è aggiustata secondo i livelli di TSH.

Ipertiroidismo:

L'ipertiroidismo può comparire durante il trattamento o fino a diversi mesi dopo la sospensione. Segni clinici come una perdita di peso, astenia, irrequietezza, aumento del ritmo cardiaco, l'insorgere di aritmia, angina, insufficienza cardiaca congestizia devono mettere in allarme il medico. La diagnosi è confermata da una diminuzione del livello sierico di usTSH, un aumento di T₃ e risposta ridotta di TSH all'ormone di rilascio della tireotropina. Si può anche riscontrare un

aumento della T₃ inversa (r.T₃).

In caso di ipertiroidismo il trattamento con amiodarone deve essere sospeso. La remissione clinica si verifica solitamente entro pochi mesi, anche se sono stati segnalati casi gravi, talvolta con esito fatale di tireotossicosi, che richiedono un trattamento terapeutico di emergenza.

La guarigione clinica precede la normalizzazione degli esami di funzionalità tiroidea.

Sono stati impiegati cicli di farmaci antitiroidei per il trattamento di grave iperfunzionalità della tiroide; all'inizio possono essere necessari alte dosi. Queste non sempre possono rivelarsi efficaci e può rendersi necessaria una terapia con corticosteroidi ad alte dosi (cioè 1 mg/kg di prednisolone) per diverse settimane.

Patologie dell'occhio (vedere paragrafo 4.8)

Se compare offuscamento o diminuzione della visione, deve essere prontamente eseguito un esame oftalmologico completo, comprendente l'esame del *fundus*. La comparsa di neuropatia ottica e/o di neurite ottica richiede la sospensione dell'amiodarone a causa della potenziale evoluzione verso la cecità. A meno che non compaiano offuscamento o diminuzione della visione, si raccomanda un esame oftalmologico annuale.

Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.8)

L'amiodarone può essere correlato ad una varietà di effetti epatici, compreso cirrosi, epatite, ittero ed insufficienza epatica. Alcuni esiti fatali sono stati segnalati, principalmente a seguito di terapia a lungo termine, sebbene in rari casi questi siano intervenuti a breve dopo l'inizio del trattamento, in particolare dopo somministrazione endovenosa. Si consiglia di monitorare la funzione epatica, ed in particolare le transaminasi, prima del trattamento e sei mesi dopo. 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.

All'inizio della terapia può verificarsi un aumento delle transaminasi sieriche, che può sopravvenire da solo (da 1,5 a tre volte il normale). Le stesse possono ritornare alla normalità con una riduzione posologica, o talvolta spontaneamente.

Possono insorgere casi isolati occasionali di disturbi epatici acuti con transaminasi sieriche elevate e/o ittero. In questi casi il trattamento deve essere sospeso.

Vi sono state segnalazioni di malattia epatica cronica. Alterazioni nei test di laboratorio, che possono essere minime (transaminasi elevate da 1,5 a 5 volte il normale) o segni clinici (possibile epatomegalia) durante il trattamento per più di 6 mesi possono suggerire questa diagnosi. Si consiglia pertanto un monitoraggio di routine della funzione epatica. I risultati clinici e dei test di laboratorio anormali regrediscono normalmente dopo la sospensione del trattamento, ma sono stati riportati casi fatali. I riscontri istologici possono assomigliare ad un'epatite pseudoalcolica, ma possono essere variabili e comprendere una cirrosi.

Sebbene non vi siano in letteratura segnalazioni di un potenziamento degli effetti indesiderati a livello epatico dovuti all'alcol, i pazienti devono essere avvertiti di moderare l'assunzione di alcol durante l'utilizzo di amiodarone.

Disturbi del sistema nervoso (vedere paragrafo 4.8)

L'amiodarone può indurre una neuropatia periferica sensorimotoria e/o miopatia. Entrambe queste condizioni possono essere gravi, sebbene la remissione avviene generalmente entro pochi mesi dalla sospensione dell'amiodarone, ma può essere talvolta incompleta.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (vedere paragrafo 4.8)

La comparsa di dispnea o di tosse non produttiva può essere associata a tossicità polmonare (polmonite da ipersensibilità, polmonite alveolare/interstiziale o fibrosi, pleurite, bronchiolite obliterante-polmonite in organizzazione). I caratteri distintivi possono comprendere dispnea (che può essere grave e non spiegabile partendo dalla condizione cardiaca presente), tosse non produttiva e deterioramento dello stato di salute generale (affaticamento, perdita di peso e febbre). La comparsa è normalmente lenta, ma può avere una progressione rapida. Sebbene la maggior parte dei casi sia stata segnalata con una terapia a lungo termine, alcuni si sono verificati a breve dopo l'inizio del trattamento.

I pazienti devono essere valutati attentamente a livello clinico ed una radiografia toracica deve essere presa in considerazione prima dell'inizio della terapia. Durante il trattamento, nel caso si sospetti una tossicità polmonare, essa va ripetuta ed associata ad un esame della funzione polmonare, comprendendo, se possibile, la determinazione del fattore di trasferimento. Può essere difficile distinguere alterazioni radiologiche iniziali da una congestione venosa polmonare. La tossicità polmonare è risultata di norma reversibile a seguito di tempestiva sospensione della terapia con amiodarone, con o senza l'ausilio di terapia corticosteroidica. I sintomi clinici si risolvono in poche settimane, seguiti da

un più lento miglioramento radiologico e della funzione polmonare. Alcuni pazienti possono peggiorare nonostante la sospensione dell'amiodarone.

Malattie cutanee e del tessuto sottocutaneo (vedere paragrafo 4.8)

I pazienti devono esser istruiti ad evitare l'esposizione al sole e ad usare misure protettive durante la terapia perché i pazienti che assumono amiodarone possono diventare eccessivamente sensibili alla luce solare; questo può persistere per diversi mesi dopo la sospensione dell'amiodarone. Nella maggior parte dei casi i sintomi sono limitati a formicolii, bruciore ed eritema della cute esposta al sole, ma possono essere osservate reazioni gravi da fototossicità con formazione di vescicole (vedere paragrafo 4.8).

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 sono presenti sintomi o segni di SJS o TEN, (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa), il trattamento con amiodarone deve essere interrotto immediatamente.

Interazioni con farmaci (vedere paragrafo 4.5)

L'uso concomitante di amiodarone non è raccomandato con i seguenti farmaci: beta-bloccanti, calcio-antagonisti che abbassano la frequenza cardiaca (verapamil, diltiazem), agenti lassativi stimolati che possono causare ipopotassiemia.

È stato riportato un aumento dei livelli plasmatici di flecainide assunta in associazione con amiodarone. La dose di flecainide deve essere ridotta di conseguenza e il paziente attentamente monitorato.

Amiodarone Mylan contiene lattosio, i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere Amiodarone Mylan.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Alcuni dei medicinali più importanti che interagiscono con l'amiodarone comprendono il warfarin, la digossina, la fenitoina e tutti i farmaci che allungano l'intervallo QT.

Interazioni farmacodinamiche

Farmaci che inducono Torsade de Pointes o prolungamento del QT

Farmaci che inducono Torsade de Pointes

Una terapia associata con i seguenti medicinali che allungano l'intervallo QT è controindicata (vedere paragrafo 4.3) a causa dell'incremento del rischio di torsione di punta; per esempio:

- farmaci antiaritmici di classe Ia, per es. chinidina, procainamide, disopiramide
- farmaci antiaritmici di classe III, per es. sotalolo, bretilio
- eritromicina endovenosa, cotrimoxazolo o pentamidina iniettabili (quando somministrati per via parenterale), poiché si può avere un aumento del rischio di "torsioni di punta" potenzialmente letali, vincamina, alcuni agenti neurolettici, cisapride
- alcuni farmaci antipsicotici, ad es. clorpromazina, tioridazina, flufenazina, pimozide, aloperidolo, amisulpride e sertindolo
- litio ed antidepressivi triciclici, per es. doxepina, maprotilina, amitriptilina
- alcuni antistaminici, per es. terfenadina, astemizolo, mizolastina
- farmaci antimalarici, per es. chinina, meflochina, cloroquina, alofantrina
- moxifloxacin

Farmaci che prolungano il QT.

La concomitante somministrazione di amiodarone con altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (come la claritromicina) richiede un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici per ciascun paziente dal momento che il rischio di torsade de pointes può aumentare e i pazienti devono essere monitorati per il prolungamento del QT.

Ci sono state rare segnalazioni di prolungamento dell'intervallo QTc, con o senza torsioni di punta, nei pazienti che assumono amiodarone con fluorochinoloni. L'uso concomitante di amiodarone con fluorochinoloni deve essere evitato (l'uso concomitante di moxifloxacin è controindicato, vedi paragrafo 4.3).

Farmaci che riducono la frequenza cardiaca o causano disturbi dell'automatismo e/o della conduzione.

Una terapia associata con i seguenti farmaci non è raccomandata:

- beta-bloccanti e inibitori dei canali del calcio che riducono la frequenza cardiaca (diltiazem, verapamil, bepridil); possono sopravvenire un potenziamento delle proprietà cronotropiche negative ed effetti di rallentamento della conduzione.

Fattori che possono indurre ipopotassiemia

Una terapia associata con i seguenti farmaci non è raccomandata:

- lassativi stimolanti: che possono causare ipopotassiemia aumentando di conseguenza il rischio di “torsione di punta”; si devono quindi utilizzare altri tipi di lassativi.

Si deve usare prudenza a fronte di una terapia di associazione con i seguenti farmaci, che può provocare ipopotassiemia e/o ipomagnesemia: diuretici, corticosteroidi sistemici (gluco-, mineral-), tetracosactide, amfotericina B endovenosa.

Nei casi di ipopotassiemia devono essere intraprese azioni correttive e monitorato l'intervallo QT. Nel caso di torsione di punta gli agenti antiaritmici non devono essere somministrati; si può instaurare un'elettrostimolazione cardiaca ed usare magnesio per via endovenosa.

Anestesia generale

Si raccomanda prudenza nei pazienti che devono subire un'anestesia generale o che sono sottoposti ad ossigenoterapia ad alte dosi.

Sono state segnalate complicanze potenzialmente gravi in pazienti che assumono amiodarone e che sono sottoposti ad anestesia generale: bradicardia non responsiva all'atropina, ipotensione, disturbi della conduzione, gittata cardiaca ridotta.

Sono stati osservati pochi casi di sindrome da distress respiratorio, talvolta fatali, nella maggior parte dei casi subito dopo interventi chirurgici. Si può supporre il coinvolgimento di una possibile interazione con un'alta concentrazione di ossigeno.

Effetto di amiodarone 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 P-gP

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.

Digitale

La somministrazione di compresse di amiodarone a pazienti in terapia con digossina potrà portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di digossina e quindi far peggiorare i sintomi e i segni associati alla tossicità della digossina. Si raccomanda un monitoraggio clinico, biologico e ECG e di dimezzare il dosaggio di digossina. Inoltre, è possibile che si manifesti un effetto sinergico sulla frequenza cardiaca e sulla conduzione atrioventricolare.

Dabigatran

Occorre cautela nella somministrazione di amiodarone con dabigatran a causa del rischio di sanguinamento. Può essere necessario aggiustare il dosaggio di dabigatran secondo quanto riportato nelle informazioni del prodotto autorizzate.

Substrati del CYP2C9

Amiodarone aumenta le concentrazioni dei substrati degli anticoagulanti orali (warfarin) e fenitoina per inibizione del citocromo CYP2C9.

Warfarin:

- La dose di warfarin deve essere ridotta di conseguenza. Si consiglia di controllare più frequentemente il tempo di protrombina sia durante che dopo il trattamento con amiodarone.

Fenitoina:

- Il dosaggio di fenitoina deve essere ridotto se compaiono segni da sovradosaggio (con conseguenti segni

neurologici), e si possono determinare i livelli plasmatici.

Substrati del CYP P450 3A4

L'uso concomitante di tali medicinali con l'amiodarone, un inibitore del CYP 3A4, può portare a livelli più elevati delle loro concentrazioni plasmatiche, che possono risolversi in un possibile aumento della loro tossicità:

- Ciclosporina: i livelli plasmatici di ciclosporina possono aumentare del doppio, quando utilizzata in associazione. Una riduzione della dose di ciclosporina può essere necessaria per mantenere la concentrazione plasmatica entro la finestra terapeutica.
- Statine: il rischio di tossicità muscolare (rabbdomiolisi) è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con le statine metabolizzate dal CYP3A4, come simvastatina, atorvastatina e lovastatina. Si raccomanda l'uso di statine non metabolizzate dal CYP3A4 durante la terapia con amiodarone.
- Altri farmaci metabolizzati dal citocromo P450 3A4: esempi di tali farmaci sono lidocaina, sirolimus, tacrolimus, sildenafil, fentanil, midazolam, triazolam, diidroergotamina, ergotamina e colchicina.

Substrati del CYP 2D6

Flecainide:

Considerato che la flecainide viene metabolizzata principalmente dal CYP 2D6, inibendo questo isoenzima, l'amiodarone può aumentare i livelli plasmatici di flecainide, si consiglia di ridurre la dose di flecainide del 50% e di monitorare attentamente il paziente a causa di effetti indesiderati. Si raccomanda fortemente il monitoraggio dei livelli plasmatici di flecainide in tali circostanze (vedere paragrafo 4.4).

Effetto di altri medicinali su amiodarone

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 durante il trattamento con amiodarone.

Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4 e può aumentare le concentrazioni plasmatiche di amiodarone. Il succo di pompelmo deve essere evitato durante il trattamento orale con amiodarone.

Altre interazioni farmacologiche con amiodarone (vedere paragrafo 4.4)

La somministrazione concomitante di amiodarone con regimi di trattamento contenenti sofosbuvir può portare a grave bradicardia sintomatica.

Se la co-somministrazione non può essere evitata, si raccomanda il monitoraggio cardiaco (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Ci sono dati insufficienti sull'uso di amiodarone in gravidanza negli esseri umani per confermare una qualche possibile tossicità. Tuttavia in considerazione dei suoi effetti sulla ghiandola tiroide del feto, l'amiodarone è controindicato in gravidanza, eccetto in circostanze eccezionali. Se a causa della lunga emivita dell'amiodarone, la sospensione della terapia è stata considerata prima della gravidanza pianificata, il rischio reale della comparsa di aritmie pericolose per la vita, deve essere valutato contro il possibile rischio per il feto. La gravidanza deve essere evitata per almeno 1 anno dopo l'interruzione del trattamento con amiodarone per garantire la protezione del concepimento. Questo vale sia per i pazienti di sesso femminile che per quelli di sesso maschile.

Non sono stati osservati effetti teratogeni sugli animali e ci sono dati insufficienti sull'uso di amiodarone in gravidanza per confermare una qualche possibile tossicità.

Allattamento

Controindicato durante l'allattamento al seno, in quanto l'amiodarone è presente nel latte materno in quantità sufficienti da arrecare danno al bambino.

Fertilità

Sono stati rilevati elevati livelli sierici di LH e FSH in pazienti maschi dopo trattamenti a lungo termine, ad indicare disfunzioni dei testicoli.

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

La capacità di guidare veicoli o usare macchinari può essere compromessa nei pazienti con sintomi clinici di disturbi agli occhi indotti da amiodarone.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono di seguito classificate per sistemi e organi ed elencate in base alla loro frequenza usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 10\%$), comune ($\geq 1\%$ e $< 10\%$), non comune ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$), raro ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$), molto raro ($\leq 0,01\%$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: Anemia emolitica, anemia aplastica e trombocitopenia, leucopenia.
In pazienti che assumono amiodarone sono stati segnalati casi incidentali di granuloma del midollo osseo. Il significato clinico di questo è sconosciuto.

Non nota: Neutropenia, agranulocitosi

Disturbi del sistema immunitario

Non nota: Angioedema.
Reazione anafilattica, shock anafilattico.

Patologie endocrine (vedere paragrafo 4.4)

Comune: Ipertiroidismo, talvolta fatale.
Ipotiroidismo

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: Stato confusionale/delirio, allucinazioni

Patologie del sistema nervoso

Comune: Tremore extrapiramidale, per il quale si ottiene una regressione di solito dopo riduzione della dose o sospensione.
Incubi, disturbi del sonno.

Non comune: Neuropatia periferica sensomotoria e/o miopatia, generalmente reversibile dopo la sospensione del farmaco (vedere paragrafo 4.4)

Molto raro: Vertigini e cefalea.
Atassia cerebellare solitamente con completa regressione dopo riduzione della dose o sospensione del farmaco.
Ipertensione endocranica benigna elevata (pseudotumor cerebri).

Non nota: Parkinsonismo, parosmia.

Patologie dell'occhio

Molto comune: Microdepositi corneali di solito limitati alla zona sotto la pupilla, che di solito sono distinguibili solo da esami con lampada a fessura. Essi possono essere associati ad aloni colorati in luce abbagliante o visione offuscata. Microdepositi corneali costituiti da depositi lipidici complessi sono reversibili dopo la sospensione del trattamento. I depositi sono considerati essenzialmente benigni e non richiedono la sospensione dell'amiodarone.

Molto raro: Neuropatia/neurite ottica (che può portare alla cecità) (vedere paragrafo 4.4)

Patologie cardiache

Comune: Bradicardia, generalmente moderata e dose-dipendente.

Non comune: L'amiodarone ha un basso effetto proaritmico.
Nuova comparsa o peggioramento dell'aritmia, in alcuni casi seguita da arresto cardiaco (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
Disturbi della conduzione (blocco senoatriale, blocco AV di vario grado) (vedere paragrafo 4.4).

Molto raro: Bradicardia marcata o arresto sinusale nei pazienti con disfunzione del nodo del seno e/o nei pazienti anziani.

Non nota: Torsades de pointes (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Patologie vascolari

Molto raro: Vasculite.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Comune: Tossicità polmonare (polmonite da ipersensibilità, polmonite alveolare/interstiziale o fibrosi, pleurite, bronchiolite obliterante-polmonite in organizzazione BOOP). Talvolta questa tossicità può essere fatale (vedere paragrafo 4.4).

Molto raro:

Broncospasmo in pazienti con grave insufficienza respiratoria e specialmente in pazienti asmatici.
Sindrome da distress respiratorio acuto nell'adulto, a volte mortale, il più delle volte subito dopo l'intervento chirurgico (possibile interazione con un'elevata concentrazione di ossigeno).

Non nota: Emorragia polmonare (ci sono state alcune segnalazioni di emorragia polmonare, anche se le frequenze esatte non sono note).

Patologie gastrointestinali

Molto comune: Disturbi gastrointestinali benigni (nausea, vomito, disgeusia) di solito con comparsa dopo dosaggio di carico e che si risolvono con la riduzione della dose.

Comune: Stipsi.

Non comune: Bocca secca.

Non nota: Pancreatite/pancreatiti acute.

Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)

Molto comune: Aumento isolato delle transaminasi sieriche, solitamente moderato (da 1.5 a 3 volte il normale), che si verifica all'inizio della terapia. Può ritornare alla normalità con una riduzione posologica, o anche spontaneamente.

Comune: Disturbi epatici acuti con transaminasi sieriche elevate e/o ittero, incluso insufficienza epatica, che talvolta è fatale.

Molto raro: Malattia epatica cronica (epatite pseudoalcolica, cirrosi), talvolta fatale.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto comune: Fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4).

Comune: Colorazione della pelle grigio ardesia o bluastro dopo esposizione alla luce, in particolare del viso, in caso di trattamento prolungato con alti dosaggi giornalieri; tali pigmentazioni scompaiono lentamente dopo la sospensione del trattamento.
Eczema.

Molto raro: Dermatite esfoliativa e alopecia.
Eritema durante radioterapia.

Eruzioni cutanee, di solito non specifiche.

Non nota: Orticaria.
Gravi reazioni cutanee a volte fatali tra cui necrolisi epidermica tossica (TEN), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), dermatite bollosa, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistematici (DRESS).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non nota: sindrome simil-lupoide.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: Epididimo-orchite.
Impotenza.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non nota: Granuloma.

Esami diagnostici

Molto raro: Aumento della creatinina nel sangue.

Lesioni, avvelenamento e complicanze procedurali

Non nota: Disfunzione dell'innesto primario post-trapianto cardiaco (vedere paragrafo 4.4)

Varie

Gusto metallico (che compare di solito col dosaggio di carico e regredisce dopo riduzione della dose).
Lupus Eritematoso Sistemico.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Poche informazioni sono disponibili riguardo il sovradosaggio acuto con amiodarone. Sono stati riportati pochi casi di bradicardia sinusale, blocco cardiaco, attacchi di tachicardia ventricolare, torsioni di punta, insufficienza circolatoria e lesioni epatiche.

In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico, si può far ricorso alla lavanda gastrica per ridurre l'assorbimento, in aggiunta a misure di supporto generali. Il paziente deve essere strettamente controllato e se compare bradicardia si possono somministrare stimolanti beta-adrenergici o glucagone. Possono sopravvenire anche attacchi di tachicardia ventricolare, che si risolvono spontaneamente. A causa della farmacocinetica dell'amiodarone, si raccomanda una sorveglianza appropriata e prolungata del paziente, in particolare della situazione cardiaca. Né l'amiodarone, né i suoi metaboliti sono dializzabili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sistema cardiovascolare, antiaritmici, classe III, Codice ATC: C01BD01

L'amiodarone è un agente antiaritmico di classe III che prolunga la durata del potenziale d'azione sia nel miocardio atriale che ventricolare. Inoltre possiede deboli caratteristiche di inibizione adrenergica non competitiva sul sistema simpatico. Gli effetti dei farmaci antiaritmici di classe III sono probabilmente di varia natura. In generale, essi sono legati al prolungamento della durata del potenziale d'azione ed al corrispondente prolungamento del periodo refrattario del tessuto miocardico. Nel caso dell'amiodarone, il prolungamento della durata del potenziale d'azione è più uniforme rispetto ad altri farmaci antiaritmici di classe III.

Un'azione a livello locale nei tessuti, che coinvolge l'ormone tiroideo ed il contenuto di iodio, può essere rilevante, in quanto analoghi contenenti altri alogenuri non mostrano proprietà antiaritmiche.

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/m²/die, se espresso in metri quadrati)
- Dose di mantenimento: si deve usare il dosaggio minimo efficace; in base alla risposta individuale essa è compresa nell'intervallo fra 5 e 10 mg/kg/die (o 250 mg/m²/die, se espresso in metri quadrati)

Per via endovenosa

- Dose di carico: 5 mg/kg peso corporeo da 20 minuti a 2 ore.
- Dose di mantenimento: da 10 a 15 mg/kg/die da poche ore a parecchi giorni

Se necessario, la terapia orale può essere instaurata contemporaneamente alla dose di carico abituale.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Amiodarone è fortemente legato alle proteine e ha un'emivita plasmatica di solito dell'ordine di 50 giorni. Tuttavia mostra una variabilità individuale considerevole; nei singoli pazienti è stata riportata un'emivita di meno di 20 giorni e un'emivita di oltre 100 giorni. Elevate dosi di amiodarone, ad esempio 600 mg/giorno, devono essere somministrate inizialmente per ottenere rapidamente i livelli tissutali necessari ad avere un effetto terapeutico. A causa della lunga emivita del farmaco, una dose di mantenimento uguale o inferiore a 200 mg al giorno è di solito necessaria. Deve essere consentito un tempo sufficiente per raggiungere un nuovo equilibrio di distribuzione fra gli aggiustamenti della dose.

La lunga emivita è una valida garanzia per i pazienti con aritmie potenzialmente letali in quanto una occasionale omissione nell'assunzione del farmaco non influenza significativamente la protezione offerta da amiodarone.

Non sono stati condotti studi pediatrici controllati. Nei limitati dati pubblicati disponibili su pazienti pediatrici non si sono riscontrate differenze rispetto agli adulti.

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, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 e il 2C8.

Amiodarone e desetilamiodarone sono anche potenzialmente in grado di inibire alcuni trasportatori come la P-gp e il trasportatore catione organico (OCT2) (Uno studio mostra un aumento del 1,1% nella concentrazione di creatina (un substrato OCT2). Dati in vivo descrivono le interazioni di amiodarone con CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e substrati della P-gp.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Riscontri preclinici rilevanti per chi prescrive sono già stati segnalati in altre parti di questo documento.

In uno studio di due anni di cancerogenicità nei ratti, amiodarone ha causato un aumento dei tumori follicolari della tiroide (adenomi e/o carcinomi) in entrambi i sessi ad esposizioni clinici rilevanti. Poiché i risultati di mutagenesi sono risultati negativi, un meccanismo epigenico anziché genotossico viene proposto per questo tipo di tumori indotti. Nel topo, non sono stati osservati carcinomi, ma è stata osservata una iperplasia follicolare tiroideo dose-dipendente. Questi effetti sulla tiroide nei ratti e topi sono molto probabilmente dovuti agli effetti di amiodarone sulla sintesi e/o rilascio di ormoni della tiroide. La rilevanza di questi risultati per l'uomo è bassa.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Lattosio

12

12

Cellulosa microcristallina
Povidone K30
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Talco
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.

Blister: Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità. Contenitore:
Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in PVC/alluminio o contenitori in polipropilene, chiusi con tappi in polietilene in confezioni contenenti 10, 20, 28, 30, 50, 60 o 90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

040758017 – “200 Mg Compresse” 10 Compresse In Blister Pvc/Al
040758029 - “200 Mg Compresse” 20 Compresse In Blister Pvc/Al
040758031 - “200 Mg Compresse” 28 Compresse In Blister Pvc/Al
040758043 - “200 Mg Compresse” 30 Compresse In Blister Pvc/Al
040758056 - “200 Mg Compresse” 50 Compresse In Blister Pvc/Al
040758068 - “200 Mg Compresse” 60 Compresse In Blister Pvc/Al
040758070 – “200 Mg Compresse” 90 Compresse In Blister Pvc/Al
040758082 – “200 Mg Compresse” 90 Compresse In Contenitore Pp
040758094 – “200 Mg Compresse” 60 Compresse In Contenitore Pp
040758106 – “200 Mg Compresse” 50 Compresse In Contenitore Pp
040758118 – “200 Mg Compresse” 30 Compresse In Contenitore Pp
040758120 – “200 Mg Compresse” 28 Compresse In Contenitore Pp
040758132 – “200 Mg Compresse” 20 Compresse In Contenitore Pp
040758144 – “200 Mg Compresse” 10 Compresse In Contenitore Pp

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 09 dicembre 2011

Data del rinnovo più recente: 07/09/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco