

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amiodarone Hikma 50 mg/ml soluzione iniettabile

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 fiala da 3 ml di soluzione iniettabile contiene l'equivalente di 150 mg di amiodarone cloridrato.  
1 ml contiene 50 mg di amiodarone cloridrato.

Eccipienti con effetto noto: ogni fiala da 3 ml contiene 60,6 mg di alcool benzilico.  
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere il paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile  
Soluzione limpida di colore giallo tenue, in fiala di vetro trasparente incolore  
pH: 3,7-4,3

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Amiodarone Hikma è indicato per la profilassi e il trattamento delle aritmie cardiache gravi, nei casi in cui altre terapie siano inefficaci o controindicate:

- Aritmie atriali, compresi la fibrillazione e il flutter atriale;
- Aritmie del nodo AV e tachicardia rientrante AV, ad es. come manifestazione della sindrome di Wolff-Parkinson-White;
- Aritmie ventricolari con pericolo di vita, compresi la tachicardia ventricolare persistente o non persistente o gli episodi di fibrillazione ventricolare;

Amiodarone Hikma è usato nei pazienti per i quali si auspica una risposta rapida o per i quali la somministrazione per via orale non è possibile.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Usare l'amiodarone solo in strutture dotate dell'equipaggiamento necessario per il monitoraggio cardiaco, la defibrillazione e il pacing cardiaco.

##### Infusione

Per la diluizione con soluzione di glucosio 5%, vedere anche il paragrafo 6.6.

##### *Dose di carico*

Somministrare 5 mg per kg di peso corporeo in 250 ml di soluzione fisiologica di glucosio in 20 minuti - 2 ore e ripetere 2 - 3 volte ogni 24 ore. Regolare la velocità di infusione in base all'effetto ottenuto.

L'effetto si instaura entro pochi minuti e regredisce gradualmente; pertanto, la dose di carico deve essere seguita da una dose di mantenimento.

#### *Dose di mantenimento / trattamento preventivo*

10 - 20 mg per kg di peso corporeo in soluzione fisiologica di glucosio ogni 24 ore (in media 600 - 800 mg/ 24 ore fino a un massimo di 1200 mg/ 24 ore, corrispondenti a 4-5 fiale, massimo 8 fiale) per alcuni giorni. Per preservare la stabilità della soluzione, non usare concentrazioni inferiori a 300 mg in 500 ml e non aggiungere altri medicinali alla soluzione di infusione.

Per prevenire eventuali reazioni locali (flebite), non usare concentrazioni superiori a 3 mg/ml.

È opportuno iniziare con una dose di mantenimento orale il primo giorno di infusione. Le infusioni ripetute o continue nelle vene periferiche possono provocare reazioni locali (infiammazione). Per infusioni ripetute o continue si raccomanda di utilizzare una via venosa centrale.

Attenzione: se viene somministrato tramite infusione, l'amiodarone può ridurre le dimensioni delle gocce; se opportuno, modificare la velocità di infusione.

#### Iniezione endovenosa diretta ("bolo")

In casi di emergenza estrema, a discrezione del medico, il farmaco può essere somministrato tramite iniezione lenta. Somministrare 5 mg per kg di peso corporeo in un tempo non inferiore a 3 minuti. La durata dell'iniezione non deve mai essere inferiore a 3 minuti, fatta eccezione per i casi di rianimazione cardiopolmonare nella fibrillazione ventricolare resistente allo shock. Una seconda iniezione in bolo non deve essere somministrata prima che siano trascorsi 15 minuti dalla prima iniezione, anche se è stata iniettata una sola fiala (rischio di shock irreversibile).

I pazienti così trattati devono essere sottoposti ad attento monitoraggio in unità di terapia intensiva. Somministrare l'iniezione in bolo solo in caso di emergenza e non usare altri medicinali nella stessa siringa.

La dose raccomandata di 5 mg per kg tramite iniezione diretta non deve essere superata.

#### Rianimazione cardiopolmonare nella fibrillazione ventricolare resistente allo shock

La dose iniziale è di 300 mg (o 5 mg/kg di peso corporeo) diluiti in 20 ml di soluzione di destrosio 5%, da somministrarsi tramite iniezione rapida. Se la fibrillazione ventricolare persiste, può essere presa in considerazione la somministrazione di una dose addizionale di 150 mg (o 2,5 mg/kg di peso corporeo).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia dell'amiodarone nei bambini non è stata stabilita. I dati al momento disponibili sono descritti nelle sezioni 5.1 e 5.2.

A seguito della presenza di alcol benzilico amiodarone in somministrazione endovenosa è controindicato nei neonati e bambini fino a 3 anni di età.

#### Passaggio dalla terapia endovenosa alla terapia orale

Iniziare con una dose di mantenimento orale di amiodarone non appena si sia ottenuta una risposta adeguata. Sospendere quindi gradualmente la somministrazione e.v. di amiodarone. Nei pazienti trattati congiuntamente con amiodarone e simvastatina, la dose di simvastatina non deve superare 20 mg/die.

#### Modo di somministrazione

Per informazioni in merito alla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Bradicardia sinusale, blocco senoatriale (rischio di arresto sinusale)
- Sindrome del nodo del seno, senza pacemaker
- Blocco AV di secondo o terzo grado, senza pacemaker. In questi casi, la somministrazione e.v. di amiodarone può essere effettuata in unità specializzate e solo congiuntamente a un pacemaker
- Disfunzione tiroidea
- Uso congiunto di medicinali che prolungano l'intervallo QT (vedere il paragrafo 4.5)
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

A seguito della presenza di alcol benzilico, la somministrazione endovenosa di amiodarone è controindicata nei neonati e nei bambini fino ai 3 anni di età.

Le controindicazioni suddette non si riferiscono all'uso di amiodarone per la rianimazione cardiopolmonare nella fibrillazione ventricolare resistente allo shock.

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'amiodarone può essere prescritto solo da parte di specialisti competenti. Il suo uso richiede il monitoraggio attento e regolare della funzionalità epatica e tiroidea, un ECG e un esame radiologico del torace.

La somministrazione di iniezioni e.v. dirette (iniezioni in bolo) è sconsigliata per via del rischio di effetti emodinamici, quali ipotensione grave e collasso cardiocircolatorio. Le iniezioni in bolo devono essere usate solo in caso di emergenza – in unità di terapia intensiva coronarica e sotto monitoraggio ECG – in caso di fallimento delle opzioni terapeutiche alternative.

Usare Amiodarone Hikma solo sotto monitoraggio costante di ECG e pressione arteriosa.

Usare il prodotto con estrema cautela – con monitoraggio emodinamico – nei pazienti con grave alterazione della funzionalità polmonare, ipotensione arteriosa o scompenso cardiaco congestizio stabile. Questi pazienti non dovrebbero ricevere un'iniezione in bolo (rischio di esacerbazione).

La dose raccomandata di 5 mg per kg, somministrati tramite iniezione diretta, non deve essere superata.

Se l'effetto del prodotto è troppo forte (ad es. bradicardia marcata) occorre prendere provvedimenti appropriati, ad es. l'uso di un pacemaker o la beta stimolazione.

L'uso di Amiodarone Hikma non è una controindicazione per una successiva defibrillazione esterna.

##### *Patologie cardiache (vedere il paragrafo 4.8)*

L'amiodarone può indurre nuove aritmie cardiache o esacerbare le aritmie esistenti, talvolta con conseguenze fatali. Tuttavia, in confronto con altri antiaritmici, l'incidenza di tali effetti appare meno frequente. Usare cautela specialmente nei pazienti con scompenso cardiaco o blocco AV di primo grado. Inoltre, è stata descritta la comparsa di torsione di punta, una tachicardia ventricolare polimorfa associata a prolungamento QT. Questa particolare aritmia compare specialmente in pazienti con intervallo QT notevolmente prolungato e/o in associazione con medicinali che possono indurre ipocaliemia, determinati agenti antiaritmici e determinati agenti che impediscono la ripolarizzazione (vedere anche il paragrafo 4.5).

Nell'ECG, le alterazioni dell'onda T e l'eventuale comparsa di onde U sono dovute al prolungamento della fase di ripolarizzazione indotto dall'amiodarone.

Come avviene con altri agenti antiaritmici, questo fenomeno può indurre tachicardie ventricolari atipiche ("torsione di punta") in casi eccezionali.

*Patologie endocrine (vedere il paragrafo 4.8)*

La somministrazione endovenosa di amiodarone può indurre ipertiroidismo, in particolare in pazienti con una storia pregressa di disturbi alla tiroide, pazienti con carenza di iodio o pazienti che stanno assumendo o hanno precedentemente assunto amiodarone per via orale. Qualora si sospetti una disfunzione tiroidea, devono essere misurati i livelli serici di TSH. In caso l'ipertiroidismo sia confermato, si deve interrompere la terapia endovenosa di amiodarone. In casi gravi, talvolta risultanti in eventi fatali, deve essere intrapresa una terapia d'emergenza individuale con farmaci tireostatici e/o con corticosteroidi.

La somministrazione di Amiodarone porta ad una riduzione della conversione periferica di tiroxina (T4) in tri-iodotironina (t3), con un conseguente aumento in T4, una modesta riduzione di T3 e un aumento nelle concentrazioni di T3 reversibile. La concentrazione basale nel siero di TSH (ormone stimolante la tiroide) aumenta transitoriamente durante i primi mesi del trattamento.

Occasionalmente i pazienti diventano clinicamente ipo- o iper-tiroidei e principalmente sembra correlato con l'assunzione di iodio con la dieta.

Una valutazione della funzionalità tiroidea è raccomandata nei pazienti prima di iniziare il trattamento con Amiodarone e periodicamente durante il trattamento.

*Patologie polmonari (vedere il paragrafo 4.8)*

Durante l'uso dell'amiodarone per via endovenosa sono stati osservati casi di tossicità polmonare (polmonite interstiziale), talvolta con conseguenze fatali. Si raccomanda di eseguire un esame radiologico del torace e i test di funzionalità polmonare in caso di comparsa di dispnea (da sforzo), indipendentemente da qualsiasi variazione delle condizioni generali del paziente (stanchezza, perdita di peso, febbre).

Gli effetti indesiderati polmonari sono generalmente reversibili e si risolvono rapidamente dopo l'interruzione del trattamento. Può essere preso in considerazione un trattamento con corticosteroidi. Nella maggior parte dei casi, i sintomi clinici si risolvono entro 3 o 4 settimane, con una normalizzazione meno rapida degli esami radiologici e della funzionalità polmonare (fino a qualche mese).

*Patologie epatiche (vedere il paragrafo 4.8)*

Una grave insufficienza epatica può verificarsi nelle prime 24 ore dopo la somministrazione e.v. di amiodarone e talvolta può essere fatale. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio delle transaminasi a partire dall'inizio del trattamento.

*Interazioni farmacologiche (vedere il paragrafo 4.5)*

Si sconsiglia l'uso dell'amiodarone in associazione con i seguenti medicinali: beta-bloccanti, antipertensivi calcio-antagonisti (verapamil, diltiazem), lassativi di contatto che possono indurre ipocaliemia.

Al termine della terapia, in caso di somministrazioni endovenose ripetute, concentrazioni di amiodarone ancora efficaci possono persistere nel siero per alcune settimane, a causa della lunga emivita dell'amiodarone. Con l'ulteriore riduzione dei livelli di amiodarone, le aritmie possono ricomparire. Si raccomanda di sottoporre i pazienti a monitoraggio regolare dopo il termine della terapia.

**Alcool benzilico:**

Amiodarone Hikma contiene 20mg/ml di alcool benzilico.

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

Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati sono generalmente dovuti a una dose eccessiva. Si raccomanda perciò di usare la dose più bassa possibile, al fine di ridurre al minimo il numero e la gravità di effetti indesiderati.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- È controindicato l'uso congiunto di medicinali che prolungano l'intervallo QT e che quindi aumentano il rischio di torsione di punta potenzialmente fatale:
  - Determinati antiaritmici, come gli antiaritmici di classe 1a (ad es., chinidina, procainamide e disopiramide) e il sotalolo.
  - Altri medicinali come vincamina, determinati neurolettici (sultopride, sulphiride), cisapride, eritromicina e.v., pentamidina somministrata per via parenterale, per via del rischio aumentato di torsione di punta potenzialmente letale, antidepressivi triciclici e altri medicinali che prolungano l'intervallo QT, come alcuni antipsicotici (pimozide, tioridazina, alcune fenotiazine), determinati antidepressivi tetraciclici (ad ed., maprotilina), alcuni antistaminici (ad es., terfenadina) e alofantrina.
- È sconsigliato l'uso concomitante dei seguenti medicinali:
  - Beta-bloccanti o antipertensivi calcio-antagonisti (verapamil, diltiazem). In caso di uso concomitante possono verificarsi disturbi dell'automatismo cardiaco (bradicardia marcata).
- Usare cautela in caso di uso concomitante dei seguenti medicinali:
  - Lassativi di contatto: possono indurre ipocaliemia e quindi aumentare il rischio di torsione di punta; usare un altro tipo di lassativo.
  - Altri medicinali che possono indurre ipocaliemia, come:
    - ◆ diuretici, da soli o in associazione;
    - ◆ glucocorticoidi e mineralcorticoidi sistemici, tetracosactide;
    - ◆ amfotericina B (e.v.).

L'ipocaliemia deve essere evitata e, se necessario, corretta.

È opportuno monitorare l'intervallo QT. In caso di torsione di punta, non somministrare antiaritmici (si consiglia il pacing ventricolare; si può somministrare magnesio e.v.).

##### • Anticoagulanti orali

L'amiodarone aumenta la concentrazione di warfarin tramite l'inibizione del citocromo p450 2C9. Pertanto, l'amiodarone può potenziare l'effetto dei derivati cumarinici, con conseguente aumento del rischio di emorragie. Per questa ragione, nei pazienti trattati con anticoagulanti occorre monitorare frequentemente il tempo di protrombina e aggiustare la dose di anticoagulante, sia durante che dopo il trattamento con l'amiodarone.

##### • Digitale

Possono verificarsi alterazioni dell'automatismo cardiaco (bradicardia marcata) e della conduzione atrioventricolare (effetto sinergistico).

I livelli di digossina nel siero possono aumentare a causa della ridotta clearance della digossina. Si raccomanda il monitoraggio comprendente i livelli plasmatici di digossina e l'ECG; inoltre, i pazienti devono essere monitorati per quanto riguarda i segni clinici di intossicazione da digitale. Una riduzione della dose di digossina può rendersi necessaria.

##### • Fenitoina

L'amiodarone aumenta i livelli plasmatici di fenitoina tramite l'inibizione del citocromo p450 2C9. Pertanto, durante l'uso congiunto di amiodarone e fenitoina, è possibile che i livelli plasmatici di fenitoina aumentino (comparsa di anomalie neurologiche).

È necessario il monitoraggio; se si osservano sintomi di sovradosaggio di fenitoina, ridurre la dose di fenitoina; determinare i livelli plasmatici di fenitoina.

- Anestesia generale / ossigenoterapia

Nei pazienti trattati con amiodarone e sottoposti ad anestesia generale sono state descritte, tra le altre, le seguenti complicazioni: bradicardia (refrattaria all'atropina), ipotensione, alterazioni della conduzione e riduzione della gittata cardiaca.

Sono stati descritti alcuni casi di complicazioni respiratorie post-operatorie, talvolta con conseguenze fatali. Ciò può essere dovuto all'interazione con alte concentrazioni di ossigeno nel sangue.

In caso di interventi chirurgici, è importante informare l'anestesista se è in corso una terapia con l'amiodarone.

- Flecainide

L'amiodarone aumenta i livelli plasmatici di flecainide tramite l'inibizione del CYP 2D6. Se necessario, aggiustare la dose di flecainide.

- Medicinali metabolizzati dal citocromo P450 3A4

L'amiodarone è un inibitore del CYP 3A4. Se medicinali, dal metabolismo dipendente da tale sistema enzimatico, sono somministrati in concomitanza all'amiodarone, le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono aumentare, con conseguente aumento del rischio di tossicità.

- Ciclosporina: in associazione con l'amiodarone esiste il rischio di aumento dei livelli plasmatici di ciclosporina. Se necessario, modificare la dose di ciclosporina.
- Fentanile: in associazione con l'amiodarone, l'effetto del fentanile può essere potenziato, con conseguente aumento del rischio di tossicità.
- Altri medicinali metabolizzati dal P450 3A4 comprendono statine, come simvastatina, tacrolimus, lidocaina, sildenafil, midazolam, triazolam, diidroergotamina, ergotamina e, tra i farmaci citati in precedenza, cisapride, calcio-antagonisti, ciclosporina, chinidina, terfenadina, pimozide ed eritromicina.

#### 4.6 Fertilità, Gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

Sono a disposizione dati insufficienti sulla sicurezza dell'amiodarone somministrato durante la gravidanza.

L'amiodarone e il N-desmetilamiodarone attraversano la placenta e le concentrazioni nel bambino raggiungono il 10 - 25 % delle concentrazioni plasmatiche materne. Le complicazioni più frequenti comprendono ritardo della crescita, parto prematuro e alterazione della funzionalità tiroidea nel neonato. Nei neonati sono stati osservati ipotiroidismo, bradicardia e prolungamento dell'intervallo QT. In casi isolati sono stati riscontrati aumento di volume della tiroide o soffi cardiaci. La frequenza di malformazioni non appare aumentata. Tuttavia, è opportuno tenere presente la possibilità di comparsa di difetti cardiaci. Pertanto, Amiodaron Hikma non deve essere usato durante la gravidanza, se non in caso di assoluta necessità.

Le donne in età fertile possono programmare una gravidanza non prima di sei mesi dopo il termine della terapia, al fine di evitare l'esposizione del feto nel primo periodo di gestazione.

##### Allattamento

Il passaggio nel latte materno è stato dimostrato sia per il principio attivo che per il metabolita attivo. Se il trattamento durante l'allattamento è necessario o se l'amiodarone è stato somministrato durante la gravidanza, interrompere l'allattamento.

##### Fertilità

In pazienti di sesso maschile sono stati riscontrati alti livelli sierici di LH e FSH, indice di disfunzione testicolare, dopo un trattamento a lungo termine.

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

Non sono disponibili dati al riguardo. Dal momento che la vista può essere offuscata e/o ridotta, occorre considerare il possibile effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse da farmaci osservate più comunemente in seguito a somministrazione endovenosa di amiodarone sono flebite da infusione, bradicardia e ipotensione.

La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito si basa sulla convenzione seguente:

molto comune ( $\geq 1/10$ );

comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ );

non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ );

raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ );

molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

##### **Disturbi del sistema immunitario**

*Molto raro*

- Shock anafilattico

*Frequenza non nota*

- Anemia emolitica o aplastica

##### **Patologie del sistema nervoso**

*Molto raro*

- Ipertensione endocranica benigna (pseudotumor cerebri).
- Cefalea

*Frequenza non nota*

- Neuropatia periferica
- Parestesia, atassia, tremori

##### **Patologie cardiache**

*Comune*

- Bradicardia dose-dipendente.

*Molto raro*

- Bradicardia marcata (in casi di disfunzione del nodo del seno e negli anziani) o, più raramente, arresto sinusale: ciò può rendere necessaria l'interruzione del trattamento.
- Comparsa di nuove aritmie ed esacerbazione di aritmie esistenti, compresa le tachicardie ventricolari atipiche (torsione di punta) (vedere anche i paragrafi 4.4 e 4.5).
- Disturbi della conduzione (blocco senoatriale, blocco AV).

##### **Patologie vascolari**

*Comune*

- Ipotensione e aumento della frequenza cardiaca immediatamente dopo l'iniezione. Tali effetti sono generalmente moderati e transitori. Sono stati osservati casi di ipotensione grave o shock in caso di sovradosaggio o somministrazione troppo rapida (iniezione in bolo).

*Molto raro*

- Vampate.

##### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

*Molto raro*

- Polmonite interstiziale (vedere il paragrafo 4.4).
- ARDS acuta (sindrome da distress respiratorio nell'adulto), talvolta con conseguenze fatali.
- Broncospasmo in pazienti con gravi disturbi respiratori, in particolare nei pazienti asmatici.

### **Patologie gastrointestinali**

*Molto raro*

- Nausea.

*Frequenza non nota*

- Vomito
- Gusto metallico

### **Patologie epatobiliari**

*Molto raro*

- Aumento da lieve a moderato dei livelli delle transaminasi (da 1,5 a 3 volte rispetto alla norma) all'inizio del trattamento; tali aumenti sono spesso transitori oppure regrediscono in seguito alla riduzione della dose.
- Alterazioni acute della funzionalità epatica, con aumento delle transaminasi nel siero e/o ittero, compresa l'insufficienza epatica, talvolta con conseguenze fatali (vedere il paragrafo 4.4).

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

*Molto raro*

- Sudorazione.

*Frequenza non nota*

- Fotosensibilità persistente per alcuni mesi dopo interruzione del trattamento

### **Patologie endocrine**

*Molto raro*

- Sindrome da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH).

*Frequenza non nota*

- Ipertiroidismo (talvolta ad esito fatale) (vedi paragrafo 4.4)
- Ipotiroidismo (vedi paragrafo 4.4)

### **Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo**

*Frequenza non nota*

- miopatia

### **Patologie dell'occhio**

*Frequenza non nota*

- Microdepositi corneali talvolta associati con aloni di luce colorata, reversibile dopo interruzione del trattamento
- Neuropatia ottica

Patologie dell'apparato riproduttivo ed della mammella

*Frequenza non nota*

- Epididimite

### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

*Comune*

- In corrispondenza della sede di iniezione o infusione: dolore, eritema, edema, necrosi, stravaso, infiltrazione, infiammazione, indurimento, tromboflebite, flebite, cellulite, infezione, alterazioni della pigmentazione.

*Frequenza non nota*

- insonnia, incubi



Sono stati osservati alcuni casi rari con diversi sintomi clinici indicativi di reazioni di ipersensibilità: vasculite, funzionalità renale ridotta con aumento dei livelli di creatinina, trombocitopenia, anafilassi.

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 Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>

#### 4.9 Sovradosaggio

In caso di sovradosaggio acuto o somministrazione endovenosa troppo rapida si possono osservare gli effetti seguenti: nausea, vomito, stitichezza, sudorazione, bradicardia e prolungamento dell'intervallo QT. In caso di sovradosaggio marcato si prevedono anche ipotensione, arresto cardiaco e torsione di punta. In casi eccezionali può comparire ipertiroidismo.

In caso di sovradosaggio marcato si consiglia il monitoraggio prolungato dell'ECG. Considerare il trasferimento in unità di terapia intensiva. L'ipotensione può essere trattata con infusioni o vasopressori. Può essere indicato l'uso di alfa-adrenergici o beta-adrenergici o il pacing temporaneo. Evitare l'uso di antiaritmici di classe Ia e III, perché possono indurre l'aumento dell'intervallo QT e la torsione di punta. Ulteriori trattamenti devono essere di supporto e sintomatici.

L'amiodarone e i suoi metaboliti non sono dializzabili.

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antiaritmici di classe III

Codice ATC: C01B D01

Meccanismo d'azione

L'amiodarone è un derivato del benzofurano diidato, classificato come antiaritmico di classe III per la sua capacità di aumentare la durata del potenziale d'azione cardiaco nei miociti atriali e ventricolari tramite il blocco dei canali cardiaci K<sup>+</sup> (principalmente della componente rapida della corrente ripolarizzante K<sup>+</sup>, I<sub>Kr</sub>). Pertanto, l'amiodarone prolunga il periodo refrattario del potenziale d'azione, determinando la depressione delle ectopie, aritmie da rientro e il prolungamento l'intervallo QTc nell'ECG. Inoltre, l'amiodarone blocca le correnti cardiache Na<sup>+</sup> (effetto di classe I) e le correnti Ca<sup>2+</sup> (effetto di classe IV). Quest'ultimo effetto può rallentare la conduzione nei nodi senoatriale e atrioventricolare.

In caso di somministrazione a lungo termine, l'amiodarone sembra anche inibire il trasporto dei canali ionici dal reticolo endoplasmatico alla membrana cellulare nei miociti cardiaci, e questo effetto può contribuire all'azione dell'amiodarone sull'elettrofisiologia cardiaca in caso di somministrazione prolungata.

Effetti farmacodinamici

Inoltre, l'amiodarone è un antagonista non competitivo dei recettori β-adrenergici e α-adrenergici e, pertanto, possiede effetti emodinamici: dilatazione delle arterie coronarie e vasodilatazione periferica con conseguente riduzione della pressione arteriosa sistemica.

Alcuni effetti dell'amiodarone sono simili a quelli dell'ipotiroidismo, e ciò può essere dovuto a un'inibizione della sintesi degli ormoni tiroidei. L'amiodarone è un potente inibitore dell'attività della

iodotironina-5'-monodeiodinasi (il principale enzima di conversione T4-T3). Nel ratto sono stati osservati aumenti nel siero dell'ormone tireostimolante (TSH), della tiroxina (T4) e della triiodotironina inversa (rT3) e riduzioni nel siero della triiodotironina (T3) in seguito a deiodinazione di T4 in T3. Tali effetti antitiroidei dell'amiodarone potrebbero contribuire alla sua azione sull'elettrofisiologia cardiaca.

Il metabolita principale del N-desetilamiodarone possiede effetti sull'elettrofisiologia cardiaca simili a quelli del composto parentale.

#### Sicurezza ed efficacia clinica

La sicurezza e l'efficacia dell'amiodarone e.v. nei pazienti con arresto cardiaco extraospedaliero dovuto a fibrillazione ventricolare resistente allo shock sono state analizzate in due studi in doppio cieco: nello studio ARREST, l'amiodarone è stato confrontato con il placebo, mentre nello studio ALIVE, l'amiodarone è stato confrontato con la lidocaina. L'endpoint primario di entrambi gli studi è stata la sopravvivenza fino al ricovero ospedaliero.

Nello studio ARREST, 504 pazienti - con arresto cardiaco extraospedaliero dovuto a fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare senza polso refrattaria alla defibrillazione con 3 o più shock e all'epinefrina - sono stati trattati con 300 mg di amiodarone diluiti in 20 ml di soluzione di destrosio 5% in iniezione rapida in una vena periferica (246 pazienti) o placebo (258 pazienti). Nei 197 pazienti (39%) sopravvissuti al tragitto verso l'ospedale, l'amiodarone ha aumentato in misura significativa le probabilità di rianimazione e ricovero ospedaliero: 44% nel gruppo trattato con l'amiodarone versus 34% nel gruppo trattato con il placebo ( $p = 0,03$ ). Dopo aggiustamento per altri fattori predittivi indipendenti, il rapporto aggiustato per la sopravvivenza fino al ricovero ospedaliero è stato di 1,6 (intervallo di confidenza 95% da 1,1 a 2,4;  $p = 0,02$ ) nel gruppo trattato con amiodarone in confronto con il gruppo trattato con placebo. L'incidenza di ipotensione (59% versus 25%,  $p = 0,04$ ) o bradicardia (41% versus 25%,  $p = 0,004$ ) è stata maggiore nei pazienti trattati con amiodarone che nei pazienti trattati con placebo.

Nello studio ALIVE, a 347 pazienti - con fibrillazione ventricolare refrattaria alla defibrillazione con 3 o più shock, all'epinefrina e un altro shock di defibrillazione o con fibrillazione ventricolare recidivante dopo una defibrillazione iniziale riuscita - è stato somministrato amiodarone (5 mg/kg) o lidocaina (1,5 mg/kg). L'amiodarone ha aumentato in misura significativa le probabilità di rianimazione e ricovero ospedaliero: 22,8% nel gruppo trattato con amiodarone (41 pazienti su 180) versus 12% nel gruppo trattato con lidocaina (20 pazienti su 167),  $p = 0,009$ . Dopo aggiustamento per altri fattori influenti sulla sopravvivenza, il rapporto aggiustato per la sopravvivenza fino al ricovero ospedaliero è stato di 2,49 (intervallo di confidenza 95%, da 1,28 a 4,85;  $p = 0,007$ ) nel gruppo trattato con amiodarone in confronto con il gruppo trattato con lidocaina. La percentuale di pazienti con arresto cardiaco dopo la somministrazione del medicinale di studio iniziale, dopo defibrillazione, è stata significativamente maggiore nel gruppo trattato con lidocaina (28,9%) rispetto al gruppo trattato con amiodarone (18,4%),  $p = 0,04$ .

#### Popolazione pediatrica

Non sono stati intrapresi studi pediatrici controllati.

Negli studi pubblicati la sicurezza dell'amiodarone è stata valutata su 1118 pazienti pediatrici con diverse aritmie. I seguenti dosaggi sono stati usati negli studi clinici.

#### Somministrazione

endovenosa

- dose di carico: 5mg/kg di peso corporeo nell'arco di 20 minuti fino a 2 ore
- dose di mantenimento: da 10 a 15 mg/kg/die da alcune ore a parecchi giorni

Se necessita la terapia orale può essere intrapresa contemporaneamente alla normale dose di carico,

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'amiodarone ha una velocità di eliminazione bassa e una marcata affinità per i tessuti.

### Somministrazione endovenosa:

Dopo l'iniezione, la concentrazione plasmatica diminuisce rapidamente per via della distribuzione nei tessuti. L'effetto massimo si raggiunge dopo 15 minuti dopo la dose e si riduce gradualmente nelle 4 ore successive. Si ottiene saturazione tissutale con somministrazioni endovenose ripetute o somministrazione orale continua.

Non sono stati intrapresi studi pediatrici. Nei limitati dati disponibili pubblicati per i pazienti pediatrici non sono emerse differenze in rapporto agli adulti.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio di carcinogenicità di 2 anni sui ratti, ad esposizioni clinicamente rilevanti amiodarone ha causato un aumento dei tumori follicolari della tiroide (adenomi e/o carcinomi) ad entrambi i sessi. Dal momento che i risultati relativi alla mutagenicità erano negativi, è stato proposto, per questo tipo di induzione al tumore, un meccanismo epigenetico piuttosto che genotossico. Nei topi non si sono osservati carcinomi ma è stata evidenziata un'iperplasia follicolare alla tiroide dose-dipendente. Questi effetti sulla tiroide nei ratti e nei topi sono più probabilmente legati ad effetti dell'amiodarone nella sintesi e/o nel rilascio degli ormoni della ghiandola tiroide. L'importanza di questi risultati nell'uomo è bassa.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 80 (E433)

Alcool benzilico

Acqua per soluzioni iniettabili

### 6.2 Incompatibilità

Amiodarone Hikma è incompatibile con la soluzione salina e può essere somministrato solo in una soluzione di destrosio 5%.

L'uso di strumenti di somministrazione contenenti plastificanti, come il DEHP (di-2-etilhexilftalato), in presenza di amiodarone, può provocare il passaggio di DEHP nella soluzione. Al fine di ridurre al minimo l'esposizione dei pazienti al DEHP, si raccomanda di somministrare le soluzioni diluite di amiodarone tramite set per infusione non contenenti DEHP, come set di poliolefine (PE, PP) o set in vetro. Alle infusioni di amiodarone non devono essere aggiunti altri medicinali.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

Il prodotto diluito è stabile dal punto di vista fisico e chimico per 24 ore a temperatura ambiente. Tuttavia, dal punto di vista microbiologico, è opportuno usare il prodotto immediatamente dopo la diluizione.

Solo monouso. Gettare via la soluzione non utilizzata.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25 °C. Non refrigerare o congelare.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Ogni scatola contiene 10 fiale in vetro trasparente da 5 ml (contenenti 3 ml di soluzione).

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Diluire le fiale con glucosio 5%. Usare al massimo 250 ml di soluzione di glucosio 5% per ogni fiala. Le diluizioni maggiori sono instabili.

Amiodarone Hikma, diluito in soluzione di destrosio 5% a una concentrazione < 0,6 mg/ml, non è stabile. Le soluzioni contenenti meno di 2 fiale di Amiodarone Hikma in 500 ml di soluzione di destrosio 5% sono instabili e non devono essere utilizzate.

Vedere il paragrafo 4.2.

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.  
Estrada do Rio da M6, 8, 8A e 8B - Fervença  
2705-906 Terrugem SNT  
Portugal  
Tel.:+ 351 219 608 410  
Fax: + 351 219 615 102  
geral@hikma.pt

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Amiodarone Hikma 50mg/ml soluzione iniettabile 10 fiale in vetro da 3ml  
AIC n. 038320014

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 15 Maggio 2008

Data dell'ultimo rinnovo:

### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO :**