

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amiodarone Aurobindo 200 mg compresse.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 200 mg di amiodarone cloridrato.

Eccipiente con effetti noti: Ogni compressa contiene 115 mg di lattosio monoidrato.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Compresse da bianche a bianco sporco, rotonde, biconvesse, non rivestite, marcate con '8' e '4' separati da una linea di incisione su un lato e 'A' sull'altro lato.

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 Aurobindo per uso orale è indicato solo per il trattamento di disturbi del ritmo gravi che non rispondono ad altre terapie o quando non possono essere impiegati altri trattamenti.

Tachiaritmie associate alla sindrome di Wolff-Parkinson-White, quando non possono essere impiegati altri trattamenti.

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.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### *Dosaggio*

La dose abituale è di 600 mg una volta al giorno in 3 somministrazioni separate per 8-10 giorni.

##### *Dose di mantenimento*

Quando è stato raggiunto l'effetto desiderato, deve essere usata la dose più bassa possibile, ovvero nell'intervallo 100-400 mg al giorno, a volte sono necessari 600 mg al giorno. Tuttavia, in questo caso, la possibilità di insorgenza di effetti indesiderati aumenta. Amiodarone alla dose di 200 mg può essere somministrato ogni due giorni (200 mg ogni 2 giorni è equivalente a 100 mg al giorno).

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di amiodarone nei bambini non sono state stabilite. I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2.

#### *Modo di somministrazione*

Amiodarone 200 mg compresse deve essere assunto con un pasto o immediatamente dopo un pasto.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità allo iodio o all'amiodarone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- 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 Aurobindo 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.
- L'associazione di Amiodarone Aurobindo con medicinali che possono indurre una torsione di punta è controindicata (*vedere paragrafo 4.5*).
- Allattamento (*vedere paragrafo 4.6*).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

L'amiodarone può causare gravi reazioni avverse che riguardano occhi, cuore, polmoni, fegato, tiroide, cute e sistema nervoso periferico (*vedere paragrafo 4.8*). Poiché tali reazioni possono essere ritardate, i pazienti in terapia a lungo termine devono essere attentamente monitorati. Poiché gli effetti indesiderati sono di solito dose-correlati, si deve somministrare la dose minima efficace di mantenimento.

Prima della chirurgia, l'anestesista deve essere informato che il paziente sta assumendo amiodarone (*vedere paragrafi 4.5 e 4.8*).

#### Disturbi cardiaci (*vedere paragrafo 4.8*):

Un dosaggio troppo alto può provocare una grave bradicardia e disturbi della conduzione con la comparsa di un ritmo anidioventricolare, in particolare nei pazienti anziani e durante la terapia con digitale. In queste circostanze il trattamento con Amiodarone Aurobindo 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.

Amiodarone Aurobindo 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 tal caso, Amiodarone Aurobindo può essere usato con altre terapie adeguate.

L'azione farmacologica di amiodarone provoca alterazioni dell'ECG: prolungamento dell'intervallo QT (a fronte di 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 blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado, blocco senoatriale o blocco bifascicolare. 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 che prolungano l'intervallo QT quali

interazioni farmacologiche e/o disturbi elettrolitici (*vedere paragrafi 4.5 e 4.8*). Nonostante il prolungamento dell'intervallo QT, amiodarone mostra 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.

L'amiodarone può aumentare la soglia di defibrillazione e/o di stimolazione in pazienti con defibrillatore cardioversore impiantabile o pacemaker, e ciò può avere effetti avversi sull'efficacia del dispositivo. Si raccomandano ripetute verifiche per assicurare il corretto funzionamento del dispositivo dopo l'inizio del trattamento o la modifica della posologia.

#### **Bradycardia o blocco cardiaco gravi**

Casi di bradicardia e blocco cardiaco gravi, potenzialmente pericolosi per la vita, sono stati osservati quando amiodarone viene usato in associazione con sofosbuvir in monoterapia o in associazione con un altro antivirale ad azione diretta (DAA) contro il virus dell'epatite C (HCV), come daclatasvir, simeprevir o ledipasvir. Pertanto la somministrazione concomitante di questi agenti con amiodarone non è raccomandata.

Se l'uso concomitante con amiodarone non può essere evitato, si raccomanda che i pazienti siano attentamente monitorati quando si inizia sofosbuvir in monoterapia o in associazione con altri DAA. I pazienti identificati come a rischio elevato di bradiaritmia devono essere monitorati di continuo per almeno 48 ore in ambiente clinico appropriato dopo l'inizio del trattamento concomitante con sofosbuvir.

A causa della lunga emivita di amiodarone, si deve eseguire un monitoraggio appropriato per i pazienti che hanno interrotto la terapia con amiodarone negli ultimi mesi e devono iniziare sofosbuvir in monoterapia o in associazione con altri DAA diretti.

I pazienti in trattamento con questi medicinali per l'epatite C e amiodarone, con o senza altri medicinali che riducono la frequenza cardiaca, devono essere avvertiti di questi sintomi di bradicardia e di blocco cardiaco e devono essere avvertiti di cercare immediatamente assistenza medica se li manifestano.

#### Disturbi endocrini (*vedere paragrafo 4.8*)

Amiodarone può indurre ipotiroidismo o ipertiroidismo, particolarmente in pazienti con anamnesi personale di disturbi delle tiroide. Si deve eseguire un monitoraggio clinico e biologico [(incluso TSH ultrasensibile (usTSH))] prima dell'inizio dell'amiodarone in tutti i pazienti. Il monitoraggio deve essere eseguito durante il trattamento, ad intervalli di 6 mesi e per diversi mesi dopo la sospensione. Questo è particolarmente importante nei pazienti anziani. Nei pazienti la cui anamnesi indica un rischio elevato di disfunzioni tiroidee, si raccomanda una regolare valutazione. I livelli sierici del usTSH devono essere misurati quando si sospetta una disfunzione tiroidea.

L'amiodarone contiene iodio e pertanto 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 L-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 se non c'è evidenza clinica o biologica (usTSH) di malattia tiroidea.

#### Ipotiroidismo

Si deve sospettare ipotiroidismo se si verificano i seguenti segni clinici: aumento di peso, intolleranza al freddo, ridotta attività, eccessiva bradicardia. La diagnosi può essere confermata dalla presenza di un livello di usTSH elevato nel siero e da una risposta esagerata del TSH al TRH. I livelli di T3 e T4 possono essere bassi. Una ipofunzione tiroidea in genere si risolve entro tre mesi dalla sospensione del trattamento. In situazioni di pericolo per la vita amiodarone può essere continuato in associazione con L-tiroxina. Il dosaggio di L-tiroxina deve essere aggiustato in base ai livelli di TSH.

#### Ipertiroidismo

L'ipertiroidismo può comparire durante il trattamento con amiodarone o fino a diversi mesi dopo la sua sospensione. Segni clinici come una perdita di peso, astenia, irrequietezza, aumento del ritmo cardiaco, insorgenza di aritmia, angina o insufficienza cardiaca congestizia devono mettere in allarme il medico. La diagnosi può essere confermata da una riduzione del livello di  $uT_{SH}$ , da  $T_3$  elevato e da una ridotta risposta all'ormone di rilascio della tireotropina (TRH). Si può anche riscontrare un aumento della  $T_3$  inversa ( $r.T_3$ )

In caso di ipertiroidismo il trattamento deve essere sospeso. La remissione clinica si verifica solitamente entro pochi mesi, anche se sono stati segnalati casi gravi, talvolta con esito fatale. 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 alti dosaggi. Questi non sempre possono rivelarsi efficaci e può rendersi necessaria una terapia concomitante con corticosteroidi ad alto dosaggio (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.

#### Disturbi epato-biliari (vedere paragrafo 4.8):

L'amiodarone può essere associato ad una varietà di effetti epatici, compreso cirrosi, epatite, ittero ed insufficienza epatica. Si consiglia di monitorare la funzione epatica, ed in particolare le transaminasi, prima del trattamento e sei mesi dopo.

All'inizio della terapia, potrebbe 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 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 segnalati casi fatali. I riscontri istologici possono assomigliare ad un'epatite pseudoalcolica, ma possono essere variabili e comprendere una cirrosi.

Benché non vi siano in letteratura casi di potenziamento degli effetti avversi epatici dell'alcol, si devono consigliare i pazienti di moderare l'assunzione di alcol durante l'assunzione di Amiodarone Aurobindo.

#### Disturbi del sistema nervoso (vedere paragrafo 4.8):

L'amiodarone può indurre una neuropatia periferica sensomotoria 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 difficoltoso 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 corticosteroidea. I sintomi clinici spesso si risolvono in poche settimane, seguite da un più lento miglioramento radiologico e della funzione polmonare. Alcuni pazienti possono peggiorare nonostante la sospensione di Amiodarone Aurobindo.

#### Patologie della cutanee e del tessuto sottocutaneo (vedere paragrafo 4.8)

I pazienti devono essere istruiti ad evitare l'esposizione al sole e ad usare misure protettive durante la terapia perché i pazienti che assumono Amiodarone Aurobindo possono diventare eccessivamente sensibili alla luce solare; questo può persistere per diversi mesi dopo la sospensione di Amiodarone Aurobindo. 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.

#### Gravi reazioni bollose

Reazioni cutanee pericolose per la vita o addirittura fatali, Sindrome di Stevens-Johnson (SJS), Necrolisi Epidermica Tossica (TEN) (vedere paragrafo 4.8). Se sono presenti segni o sintomi di SJS, TEN (ad es. eruzione cutanea progressiva spesso con vesciche o lesioni della mucosa) il trattamento con amiodarone deve essere immediatamente interrotto.

#### 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 stimolanti che possono causare ipotassiemia.

Sono stati segnalati aumenti dei livelli plasmatici di flecainide in somministrazione concomitante con amiodarone. I livelli di flecainide devono essere ridotti di conseguenza e il paziente deve essere attentamente monitorato.

Amiodarone Aurobindo 200 mg compresse contiene lattosio:

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficit di Lapp lattasi o di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

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

### Interazioni farmacodinamiche

- Farmaci che inducono torsione di punta o che prolungano l'intervallo QT
- *Farmaci che inducono torsione di punta*

Una terapia associata con i seguenti medicinali che prolungano 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
- alcuni farmaci antipsicotici, ad es. clorpromazina, tioridazina, flufenazina, pimozide, aloperidolo, amisulpride e sertindolo
- litio ed antidepressivi triciclici, per es. doxepina, maprotilina, amitriptilina
- certi antistaminici, per es. terfenadina, astemizolo, mizolastina

- farmaci antimalarici, per es. chinina, meflochina, cloroquina, alofantrina
- moxifloxacina

#### *Farmaci che prolungano l'intervallo QT*

La somministrazione concomitante di amiodarone con farmaci noti per prolungare l'intervallo QT (come claritromicina) deve basarsi su un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici per singolo paziente poiché il rischio di torsioni di punta può aumentare e i pazienti devono essere monitorati per il prolungamento dell'intervallo QT.

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

- Farmaci che riducono la frequenza cardiaca o causano automatismo o disturbi della conduzione

Una terapia associata con i seguenti farmaci non è raccomandata:

- beta-bloccanti e inibitori dei canali del calcio (diltiazem, verapamil) che riducono la frequenza cardiaca; possono sopravvenire un potenziamento delle proprietà cronotropiche negative ed effetti di rallentamento della conduzione.
- agenti che possono causare 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 ipomagnesiemia: ad es. diuretici, corticosteroidi sistemici, tetracosactide, amfotericina 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 nell'adulto, a volte fatale spesso 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, inibisce CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e la glicoproteina P e può aumentare l'esposizione dei loro substrati.

A causa della lunga emivita di amiodarone, possono essere osservate interazioni per diversi mesi dopo l'interruzione di amiodarone.

#### Substrato P-gp

Amiodarone è un inibitore della P-gp. Si prevede che la somministrazione concomitante con substrati della P-gp aumenti la loro esposizione.

## Digitale

La somministrazione di Amiodarone Aurobindo a un paziente già in trattamento con digossina comporterà un aumento della concentrazione plasmatica di digossina e precipiterà in tal modo i segni e sintomi correlati con alti livelli di digossina. Si raccomanda un monitoraggio clinico, dell'ECG e biologico ed il dosaggio di digossina deve essere dimezzato. È anche possibile un effetto sinergico sul ritmo cardiaco e sulla conduzione atrioventricolare.

## Dabigatran

Occorre cautela quando amiodarone viene somministrato con dabigatran a causa del rischio di sanguinamento. Può essere necessario aggiustare il dosaggio di dabigatran come indicato in etichetta.

- **Substrati del CYP 2C9**

Amiodarone aumenta le concentrazioni plasmatiche degli anticoagulanti orali (cumarinici) e della fenitoina tramite inibizione di CYP 2C9.

- *Cumarinici*

La dose di cumarinici deve essere ridotta di conseguenza. Si raccomanda un monitoraggio più frequente del tempo di protrombina sia durante che dopo il trattamento con amiodarone.

- *Fenitoina*

Il dosaggio di fenitoina deve essere ridotto se compaiono segni di sovradosaggio (che causano segni neurologici), e possono essere rilevati livelli plasmatici.

## Substrati del CYP P450 3A4

L'uso concomitante di questi medicinali con l'amiodarone, un inibitore del CYP 3A4, può portare a concentrazioni plasmatiche più alte, 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 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 la lidocaina, il tacrolimus, il sildenafil, il fentanil, il midazolam, il triazolam, la diidroergotamina, l'ergotamina e la colchicina.
- **Substrati del CYP 2D6**

## Flecainide

Dato che la flecainide è metabolizzata principalmente da CYP 2D6, inibendo questo isoenzima, l'amiodarone può aumentare le concentrazioni plasmatiche 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.

## Sofosbuvir in monoterapia o in associazione con daclatasvir or ledipasvir

La somministrazione concomitante di amiodarone con sofosbuvir in monoterapia o in associazione con altri antivirali ad azione diretta sull'HCV (come daclatasvir or ledipasvir) non è raccomandata poiché può portare a grave bradicardia sintomatica. Da utilizzare solo se non vi sono altre alternative disponibili. Si raccomanda un attento monitoraggio se questo medicinale viene somministrato con sofosbuvir in monoterapia o in associazione con daclatasvir or ledipasvir (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

## Effetti di altri prodotti su amiodarone

Gli inibitori del CYP3A4 e CYP2C8 può avere un'inibizione potenziale del metabolismo di amiodarone e aumentarne l'esposizione.

Si raccomanda di evitare gli inibitori del CYP 3A4 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.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

##### *Gravidanza*

Vi è una mancanza di esperienza rispetto alla sicurezza della somministrazione durante la gravidanza. Amiodarone e N-desmetilamiodarone attraversano la barriera placentare e nel bambino raggiungono il 10-25% delle concentrazioni plasmatiche materna. Le complicanze più comuni includono ritardo della crescita, nascita prematura e ridotta funzione tiroidea nei neonati. Nei neonati sono stati osservati ipotiroidismo, bradicardia e intervalli QT prolungati. In alcuni casi, sono stati segnalati ingrossamento della tiroide o soffio cardiaco. Il grado di deformazioni non sembra aumentato. Deve essere tuttavia presa in considerazione la possibilità di difetti cardiaci. A causa della quantità di iodio presente in amiodarone, sono possibili effetti sulla tiroide fetale. Studi animali hanno mostrato tossicità riproduttiva. Amiodarone 200 mg compresse non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia considerato assolutamente necessario, ad es. durante l'insorgenza di aritmie pericolose per la vita.

##### *Donne in età fertile*

A causa della lunga emivita di amiodarone, le donne in età fertile devono attendere almeno 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento per pianificare una gravidanza per evitare che il bambino sia esposto al farmaco nelle prime fasi della gravidanza.

##### *Allattamento*

È stato dimostrato che il principio attivo e il metabolita attivo passano nel latte materno. Se il trattamento è necessario durante l'allattamento, o se amiodarone è stato usato durante la gravidanza, l'allattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.3).

##### *Fertilità*

Il trattamento con amiodarone è stato associato a epididimite negli uomini. In studi nel ratto è stata osservata ridotta fertilità.

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

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

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le seguenti reazioni avverse sono classificate per sistemi e organi ed elencate in base alla loro frequenza usando la seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ), Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), 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:

- neutropenia
- agranulocitosi

Patologie cardiache:

Comune:

- Bradicardia, in genere moderata e dose-dipendente.

Non comune:

- Insorgenza o peggioramento di aritmia, a volte seguita da arresto cardiaco (*vedere paragrafi 4.4 e 4.5*)
- Disturbi della conduzione (blocco senoatriale, blocco atrioventricolare di vario grado) (*vedere paragrafo 4.4*)

Molto raro:

- Bradicardia marcata o arresto del seno in pazienti con disfunzione del nodo del seno e/o in pazienti anziani.

Non nota:

- Torsioni di punta

Patologie endocrine (*vedere paragrafo 4.4*):

Comune:

- Ipotiroidismo
- Ipertiroidismo, a volte fatale

Molto raro:

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

Patologie dell'occhio:

Molto comune:

- Microdepositi corneali solitamente limitati all'area sotto la pupilla, che solitamente possono essere individuati solo tramite esame con la lampada a fessura. Possono essere associati a aloni colorati in presenza di bagliori di luce o a visione offuscata. I microdepositi corneali consistono di depositi lipidici complessi e sono reversibili dopo sospensione del trattamento. I depositi sono considerati essenzialmente benigni e non richiedono la sospensione dell'amiodarone.

Molto raro:

- Neuropatia/neurite ottica che può progredire a cecità (*vedere paragrafo 4.4*).

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 (acuta)

#### Patologie sistemiche:

Non nota:

- Granuloma, incluso granuloma del midollo osseo

#### Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)

Molto comune:

Aumenti isolati delle transaminasi sieriche, solitamente moderati (da 1,5 a 3 volte l'intervallo normale), che si verificano all'inizio della terapia. Possono tornare al livello normale con la riduzione della dose o anche spontaneamente.

Comune:

- Disturbi epatici acuti con transaminasi sieriche elevate e/o ittero, inclusa insufficienza epatica che possono essere fatali.

Molto raro:

- Malattia epatica cronica (epatite pseudo alcolica, cirrosi), a volte fatale.

#### Patologie del sistema immunitario

Non nota:

- Reazione anafilattica, shock anafilattico

#### Esami diagnostici

Molto raro:

- Aumento della creatinina nel sangue.

#### Patologie del sistema nervoso:

Comune

- Tremore extrapiramidale, per il quale si verifica regressione dopo la riduzione della dose o la sospensione
- Incubi
- Disturbi del sonno.

Non comune:

- Neuropatia sensomotoria periferica e/o miopatia, solitamente reversibili con la sospensione del farmaco (vedere paragrafo 4.4)

Molto raro:

- Atassia cerebrale, per la quale si verifica regressione solitamente dopo la riduzione della dose o la sospensione
- Ipertensione intracranica benigna (pseudo tumore cerebrale)
- Cefalea
- Vertigini

Non nota:

- Parkinsonismo
- Parosmia

#### Disturbi psichiatrici:

Non nota:

- Delirio (inclusa confusione)

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:

Molto raro:

- Epididimo-orchite
- Impotenza

Non nota:

- Libido ridotta

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Comune:

- Tossicità polmonare [polmonite da ipersensibilità, polmonite alveolare/interstiziale o fibrosi, pleurite, bronchiolite obliterante-polmonite in organizzazione (BOOP)], a volte fatali (*vedere paragrafo 4.4*)

Non nota:

- Emorragia polmonare

Molto raro:

- Broncospasmo in pazienti con grave insufficienza respiratoria e in particolare in pazienti asmatici, sindrome da distress respiratorio acuto negli adulti, a volte fatale, più spesso subito dopo interventi chirurgici (possibile interazione con un'elevata concentrazione di ossigeno) (*vedere paragrafi 4.4 e 4.5*).

Emorragia polmonare (sono stati riferiti casi di emorragia polmonare, anche se la frequenza esatta non è nota).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Molto comune:

- Fotosensibilità (*vedere paragrafo 4.4*).

Comune:

- Può comparire una colorazione della pelle grigio ardesia o bluastra dopo esposizione alla luce, in particolare nel viso, in caso di trattamento prolungato con dosaggi giornalieri elevati; questa pigmentazione scompare lentamente dopo la sospensione del farmaco.
- Eczema

Molto raro:

- Eritema durante la radioterapia
- Eruzioni cutanee, di solito non specifica
- Dermatite esfoliativa
- Alopecia

Non nota:

- Orticaria
- Gravi reazioni allergiche quali necrolisi epidermica tossica (TEN), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), dermatite bollosa, reazione al farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

#### Disturbi vascolari:

Molto raro:

- Vasculite

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Non nota:

- Appetito ridotto

Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Aritmie cardiache*

Casi di bradicardia o blocco cardiaco gravi sono stati segnalati quando sofosbuvir in monoterapia o in associazione con ledipasvir o daclatasvir viene usato in concomitanza con amiodarone e/o altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

## **4.9 Sovradosaggio**

Poche informazioni sono disponibili riguardo il sovradosaggio acuto con amiodarone per via orale. 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 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: Antiaritmici, classe III. Codice ATC: C01B D01.

L'amiodarone è un agente antiaritmico.

Amiodarone rallenta la conduzione senoatriale, atriale e nodale e aumenta il periodo refrattario a livelli atriali, nodali e ventricolari, ma non altera la conduzione intraventricolare. Vi è anche un rallentamento nella conduzione e un prolungamento dei periodi refrattari nelle vie atrioventricolari accessorie.

Amiodarone ha effetti antiadrenergici (alfa- e beta-bloccanti non competitivi). Inibisce gli effetti metabolici e biochimici delle catecolamine sul cuore e inibisce la ATP-asi  $\text{Na}^+\text{-K}^+$  attivata.

Amiodarone ha effetti anti-ischemici ed emodinamici. Causa una moderato calo della resistenza periferica e riduce la frequenza cardiaca portando a una riduzione nell'assunzione di ossigeno. Causa un aumento della gittata coronarica a causa di un effetto diretto sul muscolo liscio delle arterie miocardiche. La gittata cardiaca viene mantenuta a causa di una riduzione della pressione aortica e della resistenza periferica.

Un'analisi univariata (EMIAT) ha suggerito che la mortalità per tutte le cause viene ridotta con il trattamento con amiodarone con una frazione di eiezione inferiore al 30%, con un'aritmia all'Holter iniziale, con il trattamento con beta-bloccanti e con una ridotta frequenza cardiaca iniziale.

#### *Popolazione pediatrica*

Non sono stati condotti studi 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<sup>2</sup>/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<sup>2</sup>/die, se espresso in metri quadrati)

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

L'amiodarone si lega fortemente alle proteine e l'emivita plasmatica è solitamente nell'ordine di 50 giorni. Tuttavia, possono esserci considerevoli variazioni tra paziente e paziente; in singoli pazienti sono state segnalate emivite inferiori ai 20 giorni e maggiori di 100 giorni. Inizialmente devono essere somministrate dosi elevate di amiodarone, ad esempio di 600 mg/die, per ottenere livelli efficaci nei tessuti il più rapidamente possibile. A causa della lunga emivita del farmaco, è solitamente necessaria una dose di mantenimento di appena 200 mg/die, o inferiore. Deve essere consentito un tempo sufficiente affinché venga raggiunto un equilibrio di distribuzione sufficiente tra gli aggiustamenti della dose.

La lunga emivita è una preziosa protezione per i pazienti con aritmie potenzialmente letali poiché l'omissione di dosi occasionali non influenza in maniera significativa la protezione fornita 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 da CYP3A4 e anche da CYP2C8. Amiodarone e il suo metabolita, desetilamiodarone, mostrano un potenziale in vitro per l'inibizione di CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 e 2C8. Amiodarone e desetilamiodarone hanno inoltre un potenziale per l'inibizione di alcuni trasportatori quali la P-gp e il trasportatore cationico organico (OCT2) (uno studio mostra un aumento dell'1,1% nella concentrazione di creatina (un substrato di OCT 2). Dati *in vivo* descrivono interazioni di amiodarone con CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e i substrati della P-gp).

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

In uno studio di cancerogenicità della durata di due anni nei ratti, amiodarone ha causato un'aumento dei tumori follicolari della tiroide (adenomi e/o carcinomi) in entrambi i sessi a esposizioni cliniche rilevanti. Poiché i risultati di mutagenicità sono stati negativi, per questo tipo di induzione tumorale si propone un meccanismo epigenico piuttosto che genotossico. Nel topo, non sono stati osservati carcinomi, ma è stata osservata iperplasia follicolare della tiroide dose-dipendente. Gli effetti sulla tiroide nel ratto e nel topo sono probabilmente dovuti agli effetti di amiodarone sulla sintesi e/o sul rilascio degli ormoni della ghiandola tiroidea. La rilevanza di questi risultati nell'uomo è bassa.

In studi di tossicità della riproduzione nel ratto, amiodarone ha dimostrato effetti avversi potenziali sulla fertilità e sullo sviluppo post-natale. Amiodarone è stato embriotossico ma non teratogeno nel ratto e nel coniglio a dosi clinicamente rilevanti.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Lattosio monoidrato  
Silice colloidale anidra  
Sodio amido glicolato (tipo A)  
Povidone (K-30)  
Magnesio stearato

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 30°C

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

Amiodarone Aurobindo compresse è disponibile in confezioni blister in PVC bianco opaco – foglio d'alluminio.

#### **Confezioni:**

Blister: 10, 20, 30 e 60 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Aurobindo Pharma (Italia) s.r.l. – Via San Giuseppe, 102 – 21047 Saronno (Varese)

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

044112011 - "200 MG COMPRESSE" 10 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

044112023 - "200 MG COMPRESSE" 20 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

044112035 - "200 MG COMPRESSE" 30 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

044112047 - "200 MG COMPRESSE" 60 COMPRESSE IN BLISTER PVC/AL

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

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco