

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Amiodarone ratiopharm Italia 200 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

*principio attivo*: amiodarone cloridrato 200 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

La compressa può essere divisa in dosi uguali.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

Terapia e prevenzione di gravi disturbi del ritmo resistenti alle altre terapie specifiche: tachicardie sopraventricolari (parossistiche e non parossistiche), extrasistoli atriali, flutter e fibrillazione atriale. Tachicardie parossistiche sopraventricolari reciprocanti come in corso di Sindrome di Wolff-Parkinson-White. Extrasistoli e tachicardie ventricolari. Trattamento profilattico delle crisi di angina pectoris.

#### 4.2. Posologia e modo di somministrazione

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

La titolazione della dose di amiodarone nelle aritmie ventricolari richiede una stretta sorveglianza cardiologica e può essere effettuata solo se sono disponibili attrezzature di emergenza e strutture per il monitoraggio cardiaco. Durante il trattamento, il controllo dovrebbe essere eseguito ad intervalli regolari (ad esempio ECG standard ad intervalli di un mese, ECG a lungo termine, a intervalli di 3 mesi ed ECG sotto sforzo, se del caso). La terapia deve essere rivalutata se i singoli parametri si alterano, ad esempio, prolungamento del QRS o dell'intervallo QT di oltre il 25%, prolungamento dell'intervallo PQ di oltre il 50%, prolungamento dell'intervallo QT a più di 500 ms o un aumento del numero o della gravità delle aritmie cardiache.

#### Posologia

I dosaggi raccomandati sono:

#### *Trattamento dei disturbi del ritmo*

Il dosaggio medio iniziale consigliato è di 600 mg al giorno fino ad ottenere una buona risposta terapeutica, in media entro due settimane. Successivamente la dose può essere gradualmente ridotta

fino a stabilire la dose di mantenimento abitualmente compresa tra 100-400 mg di amiodarone cloridrato al giorno, per 5 giorni alla settimana.

Quando sia difficile stabilire una soddisfacente dose giornaliera di mantenimento, si può ricorrere ad una terapia discontinua (ad esempio 2/3 settimane al mese o 5 giorni a settimana).

#### *Trattamento profilattico delle crisi di angor*

Attacco: 600 mg al giorno per circa 7 giorni.

Mantenimento: 100 - 400 mg al giorno o in maniera discontinua (5 giorni a settimana o 2/3 settimane al mese).

#### 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.

#### Terapia concomitante

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

### **4.3. Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- ipersensibilità allo iodio;
- bradicardie sinusali;
- blocco senoatriale;
- disturbi gravi di conduzione, senza elettrostimolatore (blocchi atrio-ventricolari di II e III grado, blocchi bi - o trifascicolari);
- malattia sinusale senza elettrostimolatore (rischio di arresto sinusale);
- preesistente prolungamento dell'intervallo QT;
- ipopotassiemia;
- trattamento concomitante con inibitori delle monoamino-ossidasi (IMAO);
- associazione con farmaci in grado di determinare "torsione di punta" (vedere paragrafo 4.5);
- distiroidismi o antecedenti tiroidei. Nei casi dubbi (antecedenti incerti, anamnesi tiroidea familiare) fare un esame della funzionalità tiroidea prima del trattamento;
- gravidanza, eccetto casi eccezionali (vedere paragrafo 4.6);
- allattamento (vedere paragrafo 4.6).

### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### **Avvertenze speciali**

L'amiodarone può provocare manifestazioni collaterali di frequenza e gravità diverse.

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

#### *Tossicità Polmonare*

La tossicità polmonare correlata all'assunzione di amiodarone è una frequente e grave reazione avversa che si può manifestare fin nel 10% dei pazienti e che può essere fatale in circa l'8% dei pazienti affetti, soprattutto a causa di una mancata diagnosi. Il tempo d'insorgenza della reazione durante la terapia varia da pochi giorni ad alcuni mesi o anni di assunzione; in alcuni casi l'insorgenza può avvenire anche dopo un certo periodo di tempo dalla sospensione del trattamento.

Pertanto, prima di iniziare il trattamento con amiodarone deve essere eseguita una radiografia del torace ed un test di funzionalità polmonare. Tali esami devono essere ripetuti durante il trattamento ad intervalli di circa 3 - 6 mesi.

Il rischio di tossicità non rende tuttavia, sfavorevole il rapporto rischio/beneficio dell'amiodarone che mantiene la sua utilità. Occorre comunque prestare la massima attenzione per individuare immediatamente i primi segni di tossicità polmonare, in particolare nei pazienti affetti da

cardiomiopatia e gravi malattie coronariche nei quali tale individuazione può essere più problematica. Il rischio di tossicità polmonare da amiodarone aumenta con dosaggi superiori a 400 mg/die, ma può presentarsi anche a bassi dosaggi assunti per periodi inferiori a 2 anni.

La tossicità polmonare si manifesta con alveolite polmonare, polmonite, polmonite interstiziale, alveolite allergica, fibrosi polmonare, asma bronchiale. Pazienti che sviluppano tossicità polmonare spesso presentano sintomi non specifici, quali tosse non produttiva, affaticamento, dispnea, febbre e calo ponderale.

Tutti questi sintomi possono essere mascherati dalla patologia per la quale è indicato l'amiodarone, e possono essere considerevolmente gravi in pazienti oltre i 70 anni di età, i quali di norma presentano ridotte capacità funzionali o pre-esistenti patologie a carico dell'apparato cardio-respiratorio. La diagnosi precoce mediante controllo radiografico polmonare ed eventualmente i necessari accertamenti clinici e strumentali, è di cruciale importanza in quanto la tossicità polmonare è altamente reversibile, soprattutto nelle forme di bronchiolite obliterante e polmonite. La sintomatologia e la obiettività polmonare devono essere quindi controllate periodicamente, e la terapia deve essere sospesa in caso di sospetta tossicità polmonare, prendendo in considerazione la terapia cortisonica: la sintomatologia regredisce di norma entro 2 - 4 settimane dalla sospensione dell'amiodarone. In taluni casi la tossicità polmonare può manifestarsi tardivamente, anche dopo settimane dalla sospensione della terapia: i soggetti con funzionalità organiche non ottimali, che potrebbero eliminare il farmaco più lentamente debbono essere quindi monitorati attentamente. In ogni caso la riduzione della posologia o la sospensione del trattamento dovranno venire considerate in funzione sia della potenziale gravità dell'effetto collaterale sia della gravità della forma cardiaca in atto.

Il farmaco, quindi, deve essere utilizzato solo dopo aver valutato accuratamente le condizioni del paziente al fine di valutare se i benefici attesi compensano gli ipotetici svantaggi; inoltre, il paziente dovrà essere attentamente sorvegliato dal punto di vista clinico e di laboratorio per poter cogliere le manifestazioni avverse ai loro primi segni ed adottare le misure idonee.

Casi di Sindrome da sofferenza respiratoria acuta sono stati riportati in pazienti in terapia con amiodarone, di solito subito dopo un intervento chirurgico (vedere paragrafo 4.5).

#### *Alterazioni cardiache (vedere paragrafi 4.5 e 4.8)*

L'azione farmacologica dell'amiodarone provoca cambiamenti elettrocardiografici: prolungamento del QT (correlato ad un allungamento della ripolarizzazione e rischio di "torsione di punta"), con eventuale comparsa di onde U. Tuttavia, questi non sono segni di tossicità. Inoltre, l'amiodarone può causare bradicardie sinusali e, in un caso, arresto sinusale.

Nei pazienti anziani può essere più accentuato il rallentamento della frequenza cardiaca. Il trattamento deve essere interrotto in caso di insorgenza di blocco atrio-ventricolare di II o III grado, di blocco senoatriale o di blocco bifascicolare.

Sono stati segnalati casi di insorgenza di nuove aritmie o peggioramento di aritmie trattate, talvolta fatali. È importante ma difficile, differenziare una perdita di efficacia del farmaco da un effetto proaritmico e in ogni caso questo è associato ad un peggioramento della condizione cardiaca. Gli effetti proaritmici sono segnalati più raramente con amiodarone che con altri antiaritmici e generalmente si presentano associati a fattori che prolungano l'intervallo QT, come interazioni con altri farmaci e/o disturbi elettrolitici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

In caso di contemporanea prescrizione di altri farmaci cardiologici, assicurarsi che non esistano interazioni medicamentose note (vedere paragrafo 4.5).

In relazione al ridotto effetto inotropo negativo, l'amiodarone può venire utilizzato per via orale in caso di insufficienza cardiaca.

#### *Grave bradicardia e blocco cardiaco (vedere paragrafo 4.5)*

Casi potenzialmente letali di bradicardia e di blocco cardiaco sono stati osservati quando regimi terapeutici contenenti sofosbuvir sono stati usati in associazione con amiodarone. La bradicardia si è generalmente manifestata entro poche ore o giorni, ma in seguito la maggior parte dei casi è stata osservata entro 2 settimane dall'inizio del trattamento per HCV. Amiodarone deve essere usato nei pazienti in trattamento con regimi contenenti sofosbuvir solo quando altri trattamenti antiaritmici

alternativi non sono tollerati o sono controindicati.

Qualora si dovesse ritenere necessario l'uso concomitante con amiodarone, si raccomanda che i pazienti siano sottoposti a monitoraggio cardiaco in ambito ambulatoriale per le prime 48 ore di somministrazione, dopodiché il controllo del paziente ambulatoriale o l'automonitoraggio della frequenza cardiaca deve avvenire su base giornaliera almeno per le prime 2 settimane di trattamento. A causa della lunga emivita di amiodarone, il monitoraggio cardiaco, come sopra indicato, deve essere effettuato anche per i pazienti che hanno interrotto amiodarone da pochi mesi e che devono iniziare un regime terapeutico contenente sofosbuvir.

Tutti i pazienti che assumono amiodarone in combinazione con un regime terapeutico contenente sofosbuvir, devono essere avvertiti dei sintomi di bradicardia e di blocco cardiaco e devono essere avvisati di rivolgersi urgentemente al medico qualora dovessero manifestarli.

#### *Dispositivo cardiaco impiantabile*

L'amiodarone può aumentare la soglia di defibrillazione e/o la soglia di stimolazione in pazienti con un dispositivo defibrillatore cardioversore impiantabile o un pacemaker, questo può infatti influenzare negativamente l'efficacia del dispositivo. È raccomandato sottoporre il paziente a regolari esami clinici per garantire il corretto funzionamento del dispositivo dopo l'inizio del trattamento o la modifica della posologia.

#### *Disordini della tiroide*

L'amiodarone altera la conversione di tiroxina (T4) in triiodotironina (T3) e può portare ad un aumento dei valori di T4 e ad una riduzione dei valori T3 in pazienti clinicamente normali (eutiroidismo). La disfunzione della tiroide (ipertiroidismo o ipotiroidismo) è un effetto indesiderato comune.

La funzione tiroidea deve essere monitorata prima, durante e per alcuni mesi dopo la sospensione del trattamento. (vedere paragrafo 4.8)

#### *Ipertiroidismo (vedere paragrafo 4.8):*

Può presentarsi durante il trattamento con amiodarone oppure fino a numerosi mesi dopo la sua interruzione. Segni clinici, generalmente lievi, come perdita di peso, insorgenza di aritmia, angina, insufficienza cardiaca congestizia, dovrebbero allertare il medico. La diagnosi è supportata da una chiara diminuzione del livello sierico di TSH rilevato con metodiche ultrasensibili (TSH-US) e da elevati livelli di T3. In tal caso si deve interrompere il trattamento con amiodarone. Generalmente si ottiene la guarigione entro pochi mesi dall'interruzione del trattamento; la guarigione clinica precede la normalizzazione dei test di funzionalità tiroidea. Casi gravi, con manifestazione clinica di tireotossicità, talvolta fatali, richiedono un intervento terapeutico di emergenza. Il trattamento deve essere adattato al singolo caso: farmaci antitiroidei (che possono essere non sempre efficaci) ed eventuale terapia di betabloccanti e/o corticosteroidi. L'amiodarone, per il contenuto di iodio, falsifica il test classico di funzionalità tiroidea (obbligatorio il test dello iodio).

#### *Ipotiroidismo (vedere paragrafo 4.8):*

Durante il trattamento con amiodarone può verificarsi anche ipotiroidismo che può essere identificato da sintomi clinici specifici ed elevati livelli di TSH-US. Può quindi essere necessaria la riduzione del dosaggio, la sospensione del trattamento con amiodarone e/o un trattamento con levotiroxina.

#### *Patologie epato-biliari (vedere paragrafo 4.8)*

Si raccomanda uno stretto monitoraggio della funzionalità epatica (transaminasi all'inizio della terapia con amiodarone, e con regolarità durante il trattamento). Si possono verificare patologie epato-biliari acute (inclusa grave insufficienza epatocellulare o insufficienza epatica, a volte fatale) e patologie epato-biliari croniche con amiodarone per via orale e endovenosa e entro le prime 24 ore dalla somministrazione endovenosa. Pertanto, la dose di amiodarone deve essere ridotta o il trattamento interrotto se l'aumento delle transaminasi è superiore a 3 volte il limite superiore della norma.

I segni clinici e biologici delle patologie epato-biliari croniche dovuti ad amiodarone per via orale possono essere minimi (possibile epatomegalia, ittero colestatico, aumento delle transaminasi da 1,5 a 5 volte il valore corrispondente al limite superiore della norma, epatite, cirrosi). Generalmente queste alterazioni sono reversibili con la sospensione del trattamento, ma sono stati segnalati casi fatali.

In caso di epatomegalia o sospetta colestasi il farmaco dovrebbe essere tempestivamente interrotto ed

il paziente sottoposto a controllo ecografico. Per questi motivi il farmaco non può essere utilizzato nei pazienti con evidenti segni clinici e di laboratorio di epatopatia in atto; nei casi più lievi esso potrà essere impiegato solo quando indispensabile e dovrà essere sospeso allorché si manifesti un peggioramento del danno epatico.

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

Amiodarone può indurre neuropatia periferica sensomotoria e/o miopatia/rabdomiolisi. Generalmente si ottiene la guarigione entro numerosi mesi dopo interruzione di amiodarone, ma talvolta può essere incompleta.

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

Visite oftalmiche regolari sono raccomandate durante la somministrazione di amiodarone.

In caso di offuscamento visivo o di diminuzione dell'acuità visiva, eseguire subito un esame oftalmologico completo comprendente la fundoscopia.

La comparsa di neuropatia ottica e/o neurite ottica richiede l'interruzione di amiodarone per evitare una potenziale progressione a cecità (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) (vedere paragrafo 4.8). Se i sintomi o i segni di SJS, o TEN, (per esempio rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa) sono presenti, il trattamento con amiodarone deve essere interrotto immediatamente.

#### *Interazioni farmacologiche (vedere paragrafo 4.5)*

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

#### *Informazioni su alcuni eccipienti*

##### **Amiodarone ratiopharm Italia contiene lattosio**

Ogni compressa contiene 50 mg di lattosio, pertanto in accordo al dosaggio raccomandato la quantità massima di lattosio che è possibile assumere con Amiodarone ratiopharm Italia è di 150 mg al giorno. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

#### **Precauzioni d'impiego**

Gli effetti indesiderati dell'amiodarone (vedere paragrafo 4.8) sono generalmente dose-dipendenti, quindi, si deve prestare particolare attenzione nel determinare la dose minima efficace di mantenimento, per evitare o minimizzare gli effetti indesiderati.

Avvisare i pazienti che nel corso del trattamento è consigliabile evitare l'esposizione alla luce solare e alle lampade UV per il rischio di possibili reazioni di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.8). Se ciò non fosse possibile, le zone esposte della pelle, in particolare il volto, devono essere protetti mediante l'uso di una crema con un fattore ad alta protezione solare. La protezione solare è necessaria anche per un certo tempo dopo la sospensione di amiodarone.

#### **Monitoraggio (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.8)**

Prima di iniziare il trattamento si raccomanda di effettuare l'ECG, il test TSH-US e di misurare il potassio sierico.

Durante il trattamento si consiglia di monitorare le transaminasi (vedere paragrafo 4.4) e l'ECG. Inoltre, poiché amiodarone può provocare ipotiroidismo o ipertiroidismo, in particolare in quei pazienti con anamnesi personale di disturbi della tiroide o nei soggetti anziani, si raccomanda di effettuare monitoraggi clinici e biologici (TSH-US) prima di iniziare e durante il trattamento, e per parecchi mesi dopo la sospensione. Nel caso di sospetta disfunzione tiroidea si devono misurare i livelli sierici di TSH-US.

In particolare, nel contesto della somministrazione cronica di farmaci antiaritmici, sono stati segnalati casi di aumento della defibrillazione ventricolare e/o della soglia di stimolazione del pacemaker o del

dispositivo defibrillatore cardioversore impiantabile, che possono potenzialmente modificarne l'efficacia. Pertanto, si raccomanda una ripetuta verifica del funzionamento del dispositivo prima e durante la terapia con amiodarone.

#### *Anomalie tiroidee (vedere paragrafo 4.8)*

La presenza di iodio nella molecola di amiodarone può interferire con la fissazione dello iodio radioattivo. Comunque, i test di funzionalità tiroidea (T3 libero, T4 libero, metodiche ultrasensibili (TSH-US)) rimangono interpretabili.

Amiodarone inibisce la conversione periferica di tiroxina (T4) a triiodotironina (T3) e può causare isolate alterazioni biochimiche (aumento sierico di T4 libero, mentre T3 libero rimane a livelli normali o diminuisce leggermente) nei pazienti clinicamente eutiroidei. In tali casi non c'è motivo di interrompere il trattamento con amiodarone.

Si deve prendere in considerazione il sospetto di ipotiroidismo se si presentano i seguenti segni clinici generalmente lievi: aumento di peso, intolleranza al freddo, ridotta attività, eccessiva bradicardia. La diagnosi è supportata da un chiaro aumento del livello di TSH rilevato con metodiche ultrasensibili (TSH-US). Generalmente si torna a eutiroidismo entro 1 - 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento. In situazioni di pericolo di vita, si può continuare la terapia con amiodarone in associazione a L-tiroxina. La dose di L-tiroxina è determinata in relazione ai livelli di TSH.

#### *Popolazione pediatrica*

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

#### *Anestesia (vedere paragrafi 4.5 e 4.8)*

Prima di un intervento chirurgico l'anestesista deve essere informato che il paziente è in trattamento con amiodarone.

#### *Associazione con statine*

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

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

### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### **Associazioni controindicate**

Farmaci che possono prolungare l'intervallo QT e possono indurre "torsione di punta"

L'associazione con farmaci in grado di provocare "torsade de pointes" è controindicata (vedere paragrafo 4.3):

- farmaci antiaritmici, come quelli della Classe IA, per es. chinidina e procainamide;
- betabloccanti, per es. sotalolo;
- bepridil;
- litio e antidepressivi triciclici;
- non antiaritmici come vincamina, alcuni farmaci neurolettici tra cui sultopride, cisapride, eritromicina per via endovenosa e pentamidina per via parenterale, poiché si può avere un aumento del rischio di "torsione di punta" per prolungamento eccessivo dell'intervallo QT, potenzialmente letali;
- fluorochinoloni;
- antibatterici, per es. eritromicina, moxifloxacina, co-trimoxazole o pentamidina;
- antipsicotici, per es. sertindolo, clorpromazina, tioridazina, pimozide, aloperidolo;
- antimalarici per es. cloroquina;
- farmaci IMAO.

#### Farmaci che prolungano il QT

La concomitante somministrazione di amiodarone con altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QT richiede un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici per ciascun paziente dal momento

che il rischio di torsade de pointes può aumentare e i pazienti devono essere monitorati per il prolungamento del QT.

### **Associazioni sconsigliate**

- betabloccanti ed alcuni calcioantagonisti che riducono la frequenza cardiaca (verapamil, diltiazem) per la possibilità di disturbi di automatismo (bradicardia eccessiva) e di conduzione;
- lassativi stimolanti: per la comparsa di una possibile ipokaliemia aumentando di conseguenza il rischio di “torsione di punta”; si devono quindi utilizzare altri tipi di lassativi.

### **Associazioni che necessitano cautela**

Farmaci in grado di dare ipokaliemia:

- diuretici in grado di dare ipokaliemia, soli o associati (ad esempio idroclorotiazide e furosemide);
- glucocorticoidi e mineralcorticoidi sistemici, tetracosactide;
- amfotericina B per via endovenosa.

È necessario prevenire l’ipokaliemia (e correggerla se necessario), si deve monitorare l’intervallo QT e, in caso di “torsione di punta”, non somministrare antiaritmici (utilizzare un elettrostimolatore; si può utilizzare magnesio per via endovenosa).

### *Effetto di Amiodarone su altri medicinali*

Amiodarone e/o il suo metabolita, desetilamiodarone, sono in grado di inibire gli enzimi CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e la glicoproteina-P e possono aumentare l’esposizione ai loro substrati. Quando somministrato in concomitanza con farmaci il cui metabolismo dipende da questi enzimi, amiodarone può aumentare la concentrazione plasmatica di tali farmaci. A causa della lunga emivita di amiodarone, le interazioni possono essere osservate per diversi mesi dopo l’interruzione di amiodarone.

- Anticoagulanti orali.

Amiodarone può aumentare l’effetto degli anticoagulanti orali antagonisti della vitamina K (substrati del CYP2C9, come dicumarol, warfarin e fenprocoumon) per inibizione del citocromo P450 2C9, aumentando così il rischio di sanguinamento. È necessario monitorare i livelli di protrombina (INR) in modo più frequente ed aggiustare la posologia degli anticoagulanti sia durante il trattamento con amiodarone che dopo la sua interruzione.

- Substrati delle Pgp.

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

- Digitale.

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

Deve quindi essere effettuato un monitoraggio clinico, elettrocardiografico e biologico dei livelli plasmatici di digossina; si devono monitorare i pazienti osservando i segni clinici relativi alla tossicità della digitale. Può essere necessario aggiustare la posologia della digitale.

- Dabigatran.

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

- Fenitoina.

Amiodarone aumenta le concentrazioni plasmatiche di fenitoina per inibizione del citocromo P450 2C9. L’associazione di fenitoina con amiodarone può quindi portare a sovradosaggio di fenitoina che si manifesta con sintomi neurologici (ad esempio disturbi della vista, tremore, vertigini); quindi si deve effettuare un monitoraggio clinico e non appena appaiono sintomi da sovradosaggio si deve ridurre il dosaggio della fenitoina; si devono determinare i livelli plasmatici della fenitoina.

- **Flecainide.**  
È possibile un aumento dei livelli plasmatici di flecainide per inibizione del citocromo CYP 2D6; si deve aggiustare il dosaggio di flecainide.
- **Anestesia (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).**  
In pazienti sottoposti ad anestesia generale sono state riportate complicazioni potenzialmente gravi: bradicardia (che non risponde all'atropina), ipotensione, disturbi della conduzione, diminuzione della gittata cardiaca.  
È stato osservato qualche caso di complicazioni respiratorie gravi, qualche volta ad evoluzione fatale, generalmente nel periodo immediatamente seguente un intervento chirurgico (sindrome da stress respiratorio acuto dell'adulto); ciò può essere correlato ad una possibile interazione con un'alta concentrazione di ossigeno. Prima dell'intervento chirurgico l'anestesista deve pertanto essere informato che il paziente è in trattamento con amiodarone.
- **Farmaci metabolizzati dal citocromo P450 3A4.**  
Quando tali farmaci sono co-somministrati con amiodarone, inibitore del CYP 3A4, si può verificare un innalzamento delle loro concentrazioni plasmatiche che comporterebbe un possibile aumento della loro tossicità. I livelli plasmatici di sirolimus possono essere aumentati dalla somministrazione concomitante di amiodarone.
- **Statine.**  
Il rischio di tossicità muscolare è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con statine metabolizzate dal CYP 3A4 quali simvastatina, atorvastatina e lovastatina. Si raccomanda di usare una statina non metabolizzata dal CYP 3A4 quando co-somministrata con amiodarone.
- **Ciclosporina.**  
I livelli plasmatici di ciclosporina possono aumentare a causa di una diminuzione della sua clearance (in alcuni casi di oltre il 50%), quando utilizzata in associazione all'amiodarone. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose di ciclosporina per mantenere le concentrazioni plasmatiche all'interno del range terapeutico.
- **Altri farmaci metabolizzati dal CYP 3A4: lidocaina, sirolimus, tacrolimus, sildenafil, fentanil, midazolam, triazolam, diidroergotamina, ergotamina, colchicina.**
- **Fentanil.**  
L'associazione con amiodarone può accrescere gli effetti farmacologici di fentanil e aumentarne il rischio di tossicità.

#### *Effetti di altri medicinali su Amiodarone ratiopharm Italia*

Inibitori del CYP3A4 e CYP2C8 sono potenzialmente in grado di inibire il metabolismo dell'amiodarone e aumentare la sua esposizione.

Si raccomanda di evitare gli inibitori del CYP3A4 (per esempio succo di pompelmo e alcuni medicinali); il succo di pompelmo inibisce il CYP3A4 e può aumentare la concentrazione plasmatica di amiodarone. L'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento orale con amiodarone deve essere evitato.

#### *Altre interazioni farmacologiche con amiodarone (vedere paragrafo 4.4)*

La somministrazione concomitante di amiodarone con regimi 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 e allattamento**



### Gravidanza

Amiodarone è controindicato durante la gravidanza eccetto il caso in cui il beneficio superi il rischio, a causa dei suoi effetti sulla tiroide del feto.

### Allattamento

Amiodarone è controindicato nelle madri che allattano poiché viene escreto, insieme al suo metabolita attivo, nel latte materno in quantità significative.

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

Amiodarone ratiopharm Italia non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

## **4.8. Effetti indesiderati**

Le seguenti reazioni avverse sono classificate per classe sistemica organica e per 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 ( $< 0,01\%$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

*Molto raro:* anemia emolitica, anemia aplastica, trombocitopenia.

*Non nota:* granuloma del midollo osseo, neutropenia, agranulocitosi.

### **Patologie endocrine**

*Comune:* ipotiroidismo, ipertiroidismo (talvolta fatale).

Amiodarone altera la conversione di tiroxina (T4) in triiodotironina (T3) e può portare a un aumento dei valori di T4 e una riduzione dei valori T3 in pazienti clinicamente normali (eutiroidismo). La disfunzione della tiroide (ipertiroidismo o ipotiroidismo) è un effetto indesiderato comune. I seguenti sintomi possono indicare una ridotta funzionalità della tiroide:

- ipotiroidismo: aumento di peso, stanchezza, bradicardia eccessiva in relazione all'effetto previsto dall'amiodarone;
- ipertiroidismo: perdita di peso, tachicardia, tremori, nervosismo, aumento della sudorazione e intolleranza al caldo, aggravamento delle aritmie o angina pectoris, scompenso cardiaco.

*Molto raro:* secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH).

### **Patologie del sistema nervoso**

*Comune:* tremore extrapiramidale, incubo, disturbo del sonno.

*Non comune:* neuropatia periferica sensomotora e/o miopatia, generalmente reversibile con l'interruzione del farmaco (vedere paragrafo 4.4).

*Molto raro:* atassia cerebellare, ipertensione endocranica idiopatica (pseudo-tumor cerebri), cefalea.

*Non nota:* parestesia, parkinsonismo, parosmia.

### **Patologie dell'occhio**

*Molto comune:* microdepositi corneali, generalmente limitati all'area sotto la pupilla. Possono accompagnarsi alla percezione di aloni colorati in una luce abbagliante o a visione offuscata. I microdepositi corneali sono costituiti da depositi lipidici complessi e sono reversibili dopo sospensione del trattamento.

*Molto raro:* neuropatia ottica/neurite ottica che può progredire a cecità (vedere paragrafo 4.4).

### **Patologie cardiache**

*Comune:* bradicardia, che è generalmente moderata e dose-dipendente.

*Non comune:* disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco A-V di vario grado) (vedere paragrafo 4.4). Insorgenza o peggioramento di aritmia, seguiti a volte da arresto cardiaco, torsione di punta (vedere paragrafi 4.4 e 4.5.).

*Molto raro:* bradicardia marcata o arresto sinusale in pazienti con disfunzione del nodo sinusale e/o in pazienti anziani.

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

*Frequenza non nota:* sindrome simil-lupoide.

## **Patologie vascolari**

*Molto raro:* vasculiti.

## **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (vedere paragrafo 4.4).**

Nel 10% circa dei pazienti si può manifestare grave tossicità polmonare che può anche essere fatale, soprattutto se non viene fatta una diagnosi tempestiva. Tale tossicità comprende alveolite, polmonite, sintomi asmatici, polmonite lipoide e fibrosi del polmone. La tossicità polmonare, la tosse e la dispnea possono essere accompagnate da segni radiografici e funzionali di polmonite interstiziale (alterazione della diffusione alveolo-capillare); l'emergere di questi segni clinici richiede la sospensione della terapia e la somministrazione di farmaci corticosteroidi. Tale sintomatologia può manifestarsi anche tardivamente dopo sospensione della terapia: è quindi richiesto un attento e prolungato monitoraggio del paziente al fine di individuare possibili alterazioni della funzionalità polmonare.

Nei pazienti che manifestano dispnea da sforzo, da sola o associata a un decadimento dello stato generale (affaticamento, diminuzione di peso, febbre) deve essere effettuato un esame radiologico del torace.

I disturbi polmonari sono generalmente reversibili dopo una precoce interruzione della terapia con amiodarone. Generalmente i segni clinici si risolvono entro 3 - 4 settimane, seguiti da un miglioramento più lento della funzionalità polmonare e del quadro radiologico (parecchi mesi). Quindi si deve sospendere la terapia con amiodarone e si deve valutare la terapia con i corticosteroidi.

*Comune:* tossicità polmonare, alveolite allergica, polmonite alveolare/interstiziale o fibrosi, pleurite, bronchiolite obliterante con polmonite in via di organizzazione, talvolta fatale (vedere paragrafo 4.4).

*Molto raro:* broncospasmo nei pazienti con insufficienza respiratoria grave, e specialmente nei pazienti asmatici. Sindrome da distress respiratorio acuto, dell'adulto, talvolta fatale, in genere immediatamente dopo un intervento chirurgico (può essere correlata ad una possibile interazione con un'alta concentrazione di ossigeno). Vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

*Non nota:* emorragia del polmone.

## **Disturbi del sistema immunitario**

*Non nota:* angioedema, reazione anafilattica, shock anafilattico.

## **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

*Non nota:* Appetito ridotto.

## **Disturbi psichiatrici**

*Non nota:* delirium (incluso stato confusionale), allucinazione.

*Comune:* libido diminuita.

## **Patologie gastrointestinali**

*Molto comune:* disturbi gastrointestinali benigni (nausea, vomito, disgeusia) che generalmente si presentano con la dose di carico e si risolvono con la riduzione della dose.

*Comune:* stipsi.

*Non comune:* bocca secca.

*Non nota:* anoressia, pancreatite acuta.

## **Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)**

*Molto comune:* aumento delle transaminasi sieriche, generalmente moderato (da 1,5 a 3 volte rispetto ai valori normali) all'inizio della terapia, possono ritornare normali con la diminuzione della dose o anche spontaneamente.

*Comune:* epatopatia acuta con transaminasi aumentate e/o ittero, comprendente insufficienza epatica talvolta fatale.

*Molto raro:* epatopatie croniche (epatiti pseudo-alcooliche, cirrosi) talvolta fatali.

*Non nota:* malattia granulomatosa del fegato.

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

*Molto comune:* reazione di fotosensibilità (vedere paragrafo 4.4).

*Comune:* eczema, disturbo della pigmentazione (alterazione del colore della cute di colore grigio ardesia o bluastro in caso di trattamento prolungato con dosaggi giornalieri elevati, tali pigmentazioni scompaiono lentamente dopo interruzione del trattamento).

*Molto raro:* eritema durante radioterapia, eruzione cutanea generalmente non specifici, dermatite esfoliativa, alopecia.

*Non nota:* orticaria, reazioni cutanee gravi, a volte fatali, come necrolisi epidermica tossica (TEN), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), dermatite bollosa, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

**Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

*Molto raro:* epididimite, disfunzione erettile.

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

*Non comune:* affaticamento.

**Esami diagnostici**

*Molto raro:* creatinina ematica aumentata.

**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.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

**4.9. Sovradosaggio**

Sono disponibili poche informazioni relative al sovradosaggio acuto con amiodarone. In generale, a causa della specifica farmacocinetica, il sovradosaggio è possibile solo in terapia a lungo termine. È stato riportato qualche caso di bradicardia sinusale, arresto cardiaco, attacchi di tachicardia ventricolare che si risolve spontaneamente, "torsione di punta", insufficienza circolatoria e lesione al fegato.

La bradicardia causata dall'amiodarone è atropina resistente, può essere necessario il monitoraggio temporaneo con pacemaker. In caso di sospetto sovradosaggio, a causa della farmacocinetica dell'amiodarone, il paziente deve essere attentamente monitorato per un periodo di tempo sufficientemente lungo, in particolare per quanto riguarda lo stato cardiaco.

Il trattamento deve essere sintomatico. Amiodarone e i suoi metaboliti non sono dializzabili.

**5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE****5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: sistema cardiovascolare, antiaritmici, classe III, codice ATC: C01BD01.

**Proprietà anti-aritmiche:**

- Allungamento della fase 3 del potenziale d'azione della fibra cardiaca dovuto principalmente ad una diminuzione della corrente del potassio (Classe III secondo la classificazione di Vaughan Williams); questo allungamento non è correlato con la frequenza cardiaca.
- Automaticità sinusale ridotta, che porta a bradicardia, insensibile alla somministrazione di atropina.
- Inibizione alfa- e beta-adrenergica non competitiva.
- Rallentamento nella conduzione senoatriale, striale e nodale, che è più marcato quando la frequenza cardiaca è alta.

- Nessun cambiamento della conduzione intraventricolare.
- A livello atriale, nodale e ventricolare: aumento del periodo refrattario e diminuzione dell'eccitabilità del miocardio.
- Rallentamento della conduzione e prolungamento dei periodi refrattari in vie atrioventricolari accessorie.

### **Proprietà anti-ischemiche**

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

### **Altro**

- Nessun effetto inotropo negativo significativo.

### **Popolazione pediatrica**

Non sono stati effettuati studi pediatrici controllati. Negli studi pubblicati la sicurezza di amiodarone è stata valutata in 1118 pazienti pediatrici con varie aritmie. I seguenti dosaggi sono stati usati negli studi clinici pediatrici.

Via orale

- dose di carico: 10-20 mg/kg/die per 7 - 10 giorni (o 500 mg/m<sup>2</sup>/die se espressa per metro quadro);
- dose di mantenimento: deve essere usata la minima dose efficace; in base alla risposta individuale è compresa nell'intervallo tra 5 e 10 mg/kg/die (o 250 mg/m<sup>2</sup>/die se espressa per metro quadro).

## **5.2. Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, amiodarone è assorbito lentamente e in modo variabile.

### Distribuzione

Amiodarone ha un volume di distribuzione molto grande ma variabile a causa del vasto accumulo in vari distretti (tessuto adiposo, organi altamente perfusi come il fegato, i polmoni e la milza). La biodisponibilità orale varia tra il 30 e l'80% a seconda del singolo paziente (il valore medio è circa il 50%). Dopo somministrazione singola, la concentrazione plasmatica al picco viene raggiunta dopo 3 - 7 ore. Gli effetti terapeutici si ottengono generalmente dopo una settimana (da pochi giorni a due settimane) a seconda della dose di carico.

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

### Metabolismo

Amiodarone viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e anche dal CYP2C8.

Amiodarone e il suo metabolita, desetilamiodarone, sono potenzialmente in grado di inibire *in vitro* il CYP1A1, CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4. Amiodarone e desetilamiodarone sono anche potenzialmente in grado di inibire alcuni trasportatori come la P-gp. Dati *in vivo* descrivono le interazioni di amiodarone su CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e sui substrati della P-gp.

### Eliminazione

L'eliminazione si verifica dopo qualche giorno e la concentrazione plasmatica allo steady-state viene raggiunta tra uno e parecchi mesi, a seconda del singolo paziente.

Considerando le caratteristiche suddette, devono essere usate dosi di carico per ottenere rapidamente i

livelli tissutali necessari ad avere un effetto terapeutico.

Ogni dose da 200 mg di amiodarone contiene 75 mg di iodio, dei quali 6 mg si staccano dalla molecola come iodio libero. Amiodarone viene escreto principalmente per via biliare e fecale.

L'escrezione renale è trascurabile: ciò consente la somministrazione di dosi standard in pazienti con insufficienza renale.

Dopo interruzione del trattamento, l'eliminazione continua per parecchi mesi, quindi si deve tenere in considerazione la persistenza, da 10 giorni ad un mese, dell'effetto farmacodinamico.

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

### 5.3. Dati preclinici di sicurezza

*Tossicità acuta:* DL<sub>50</sub> nel ratto 170 mg/kg i.v., > 3000 mg/kg os, nel topo 450 mg/kg i.p., > 3000 mg/kg os, nel cane beagle 85 - 150 mg/kg i.v.

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

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1. Elenco degli eccipienti

Lattosio monoidrato, amido di mais, povidone K 90, silice colloidale anidra, magnesio stearato, amido pregelatinizzato.

### 6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3. Periodo di validità

3 anni.

### 6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

### 6.5. Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone, contenente 2 blister da 10 compresse ciascuno.

### 6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

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

Teva B.V. - Swensweg 5 - 2031 GA Haarlem - Paesi Bassi

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

A.I.C. n. 035729019

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

Data della prima autorizzazione: 23 Dicembre 2005

Data del rinnovo più recente: 22 Gennaio 2013

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Febbraio 2022

Agenzia Italiana del Farmaco