

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CORDARONE 150 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una fiala contiene:

150 mg di amiodarone cloridrato

Eccipienti con effetti noti: alcool benzilico 60 mg per fiala (vedere paragrafo 4.4).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile per uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cordarone per via endovenosa deve essere utilizzato quando è richiesta una risposta rapida o quando la somministrazione orale non è possibile.

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.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Vedere anche paragrafo 6.6.

Posologia

Infusione venosa:

- Dosaggio di carico: la posologia media è di 5 mg/kg esclusivamente in 250 ml di soluzione al 5% di destrosio (glucosata), somministrata in un intervallo di tempo compreso tra 20 minuti e 2 ore, tale dose è ripetibile da 2 a 3 volte nelle 24 ore. La velocità di infusione deve essere aggiustata alla risposta clinica.

L'effetto terapeutico compare entro i primi minuti e poi diminuisce progressivamente, quindi si deve effettuare un'infusione successiva.

- Dosaggio di mantenimento: da 10 a 20 mg/kg nelle 24 ore (generalmente 600-800 mg/24 ore e fino a 1200 mg/24 ore) in 250 ml di soluzione al 5 % di destrosio (glucosata) per pochi giorni.

Passare alla via orale dal primo giorno di infusione.

Iniezione endovenosa

(vedere paragrafo 4.4).

La posologia è di 5 mg/kg, la durata dell'iniezione deve essere non inferiore a 3 minuti. Non aggiungere nessun altro prodotto nella siringa.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di amiodarone nei bambini non è stata stabilita.

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2.

Data la presenza di alcool benzilico nella formulazione, la somministrazione endovenosa di amiodarone deve essere usata con cautela nei neonati e nei bambini fino a 3 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

Terapia concomitante

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità allo iodio, al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Bradicardia sinusale, blocco senoatriale e malattia sinusale senza elettrostimolatore (rischio di arresto sinusale).
- Disturbi di conduzione, senza elettrostimolatore (blocchi atrio-ventricolari, blocchi bi- o trifascicolari). In questi casi l'amiodarone iniettabile può essere utilizzato in Unità specializzate e tramite stimolatore elettrosistolico.
- Collasso cardiovascolare, ipotensione arteriosa grave.
- Associazione con farmaci in grado di determinare "torsade de pointes" (vedere paragrafo 4.5).
- Distiroidismi in corso o risolti. Nei casi dubbi fare un esame della funzionalità tiroidea prima del trattamento.
- Gravidanza, eccetto casi eccezionali (vedere paragrafo 4.6).
- Allattamento (vedere paragrafo 4.6).
- L'iniezione endovenosa è controindicata in caso di ipotensione, insufficienza respiratoria grave, miocardiopatia o insufficienza cardiaca (rischio di peggioramento).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Avvertenze speciali

Per quanto riguarda l'iniezione endovenosa vedere anche paragrafo 4.3.

- La somministrazione per iniezione endovenosa è generalmente sconsigliata a causa dei rischi emodinamici (ipotensione grave, collasso cardiocircolatorio); è quindi preferibile, ogni qualvolta sia possibile, la somministrazione per infusione venosa.
- L'iniezione endovenosa deve essere limitata alle situazioni d'urgenza, nei casi in cui le altre terapie alternative abbiano fallito e deve essere utilizzata solo in Unità di rianimazione cardiologica e sotto monitoraggio continuo (ECG, pressione sanguigna).
- Il dosaggio è di circa 5 mg/kg peso corporeo; amiodarone deve essere iniettato in un tempo non inferiore a 3 minuti. L'iniezione endovenosa non deve essere ripetuta nei 15 minuti che seguono la prima iniezione anche se quest'ultima è stata solo di 1 fiala (rischio di collasso irreversibile).
- Non aggiungere nessun altro prodotto nella stessa siringa. Non iniettare altri prodotti nella stessa linea. Se si deve continuare il trattamento, si deve utilizzare l'infusione venosa (vedere paragrafo 4.2).

Alterazioni cardiache

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

Bradycardia severa e blocco cardiaco

Casi di bradicardia potenzialmente letale e blocco cardiaco sono stati osservati quando i regimi terapeutici in associazione contenenti sofosbuvir sono usati in combinazione con amiodarone.

La bradicardia si è generalmente manifestata entro poche ore o giorni, ma sono stati osservati casi tardivi fino a 2 settimane dopo l'inizio del trattamento dell'epatite C (HCV).

Nei pazienti in terapia con regimi contenenti sofosbuvir, amiodarone deve essere usato solo quando le terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate.

Nel caso in cui si consideri necessario l'uso concomitante di sofosbuvir, si raccomanda il monitoraggio cardiaco dei pazienti in contesto ospedaliero per le prime 48 ore di co-somministrazione; successivamente, il monitoraggio ambulatoriale o l'auto misurazione della frequenza cardiaca devono essere effettuati tutti i giorni per almeno le prime 2 settimane di trattamento.

A causa della lunga emivita di amiodarone, il monitoraggio cardiaco secondo le indicazioni sopra riportate deve essere previsto anche per i pazienti che hanno interrotto il trattamento con amiodarone da pochi mesi e devono iniziare il trattamento con regimi terapeutici in combinazione contenenti sofosbuvir.

Tutti i pazienti trattati con amiodarone in combinazione con regimi terapeutici contenenti sofosbuvir, devono essere avvertiti dei sintomi di bradicardia e blocco cardiaco e avvisati di rivolgersi al medico con urgenza nel caso in cui compaiano (vedere paragrafo 4.5).

Disfunzione del trapianto primario (PGD - primary graft dysfunction)

In studi retrospettivi, l'uso di amiodarone nel paziente destinatario del trapianto prima del trapianto cardiaco è stato associato ad un aumentato rischio di disfunzione del trapianto primario (PGD).

La PGD è una complicanza potenzialmente letale del trapianto cardiaco che si presenta come disfunzione sinistra, destra o biventricolare e che si verifica entro le prime 24 ore dall'intervento chirurgico di trapianto per il quale non esiste una causa secondaria identificabile (vedere paragrafo

4.8). Una PGD grave può essere irreversibile.

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

Disturbi epatici (vedere paragrafo 4.8)

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

I segni clinici e biologici dei disordini epatici cronici dovuti ad amiodarone per via orale possono essere minimi (epatomegalia, aumento delle transaminasi fino a 5 volte il valore corrispondente al limite superiore della norma) e reversibili con la sospensione del trattamento, tuttavia sono stati riportati casi con esito fatale.

In caso di epatomegalia o sospetta colestasi il farmaco dovrebbe essere tempestivamente interrotto ed il paziente sottoposto a controllo ecografico.

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

Disturbi oculari (vedere paragrafo 4.8)

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

La comparsa di neuropatia ottica e/o neurite ottica richiede l'interruzione di amiodarone per evitare una potenziale progressione a cecità.

Reazioni bollose gravi

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

Interazioni farmacologiche (vedere paragrafo 4.5)

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

Precauzioni d'impiego

La somministrazione di amiodarone per via endovenosa deve essere effettuata solo in Unità ospedaliere specializzate e sotto monitoraggio

continuo (ECG, pressione sanguigna).

Per evitare reazioni nel sito di iniezione, amiodarone deve essere somministrato, quando possibile, attraverso una linea venosa centrale (vedere paragrafo 4.8).

Usare cautela in caso di ipotensione, insufficienza respiratoria grave, insufficienza cardiaca grave e non compensata.

Popolazione pediatrica: in questi pazienti la sicurezza e l'efficacia di amiodarone non sono state dimostrate. Pertanto, l'uso del farmaco non è raccomandato in pazienti in età pediatrica.

Informazioni su alcuni eccipienti

Alcol benzilico

Questo medicinale contiene 60 mg di alcol benzilico per fiala da 3 ml.

L'alcol benzilico può causare reazioni allergiche.

La somministrazione endovenosa di alcol benzilico è stata associata a gravi eventi avversi e morte in neonati (sindrome da respiro agonico). Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità con un rischio aumentato nei bambini piccoli a causa di accumulo.

Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale e durante la gravidanza e allattamento a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

Per gli effetti in gravidanza e allattamento vedere paragrafo 4.6.

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

Associazione con statine.

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

Tossicità Polmonare

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

Il rischio di tossicità non rende tuttavia, sfavorevole il rapporto rischio/beneficio dell'amiodarone che mantiene la sua utilità. Occorre comunque prestare la massima attenzione per individuare immediatamente i primi segni di tossicità polmonare, in particolare nei pazienti affetti da cardiomiopatia e gravi malattie coronariche nei quali tale individuazione può essere più problematica.

Il rischio di tossicità polmonare da amiodarone aumenta con dosaggi superiori a 400 mg/die, ma può presentarsi anche a bassi dosaggi assunti per periodi inferiori a 2 anni.

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

Tutti questi sintomi possono essere mascherati dalla patologia per la quale è indicato l'amiodarone, e possono essere considerevolmente gravi in pazienti oltre i 70 anni di età, i quali di norma presentano ridotte capacità funzionali o pre-esistenti patologie a carico dell'apparato 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 della 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- Farmaci che inducono Torsade de Pointes o prolungamento del QT
 - *Farmaci che inducono Torsade de Pointes*

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

 - antiaritmici come quelli della Classe IA, sotalolo, bepridil.
 - non anti-aritmici come vincamina, alcuni farmaci neurolettici tra cui sultopride, cisapride, eritromicina E.V., pentamidina (per somministrazione parenterale) poiché si può avere un aumento del rischio di "torsade de pointes" potenzialmente letali.
 - *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

I fluorochinoloni devono essere evitati in pazienti in terapia con amiodarone.
- Farmaci che riducono la frequenza cardiaca o causano disturbi dell'automatismo e/o della conduzione.

L'associazione con questi farmaci è sconsigliata:

- betabloccanti e calcioantagonisti che riducono la frequenza cardiaca (verapamil, diltiazem) per la possibilità di disturbi di automatismo (bradicardia eccessiva) e di conduzione.
- Fattori che possono indurre ipopotassiemia
L'associazione con farmaci che possono indurre ipotassiemia è sconsigliata:
 - lassativi stimolanti: per la comparsa di una possibile ipopotassiemia aumentando di conseguenza il rischio di "torsade de pointes"; si devono quindi utilizzare altri tipi di lassativi.

Occorre cautela quando i seguenti farmaci vengono associati con Cordarone:

- diuretici in grado di dare ipopotassiemia, soli o associati
- glucocorticoidi e mineralcorticoidi sistemici, tetracosactide
- amfotericina B per via E.V.

È necessario prevenire l'ipopotassiemia (e correggerla): si deve monitorare l'intervallo QT e, in caso di "torsade de pointes", non somministrare antiaritmici (si deve iniziare una stimolazione ventricolare; si può utilizzare magnesio per via E.V.).

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

Effetto di Cordarone su altri medicinali

Amiodarone e/o il suo metabolita, desetilamiodarone, inibiscono il CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e la glicoproteina-P e possono aumentare l'esposizione ai loro substrati.

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

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

- *Digitale*

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

una diminuzione della clearance della digossina.

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

• Substrati del CYP2C9

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

- *Warfarin*

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

- *Fenitoina*

L'associazione di fenitoina con amiodarone può portare a sovradosaggio di fenitoina che si manifesta con sintomi neurologici. Si deve effettuare un monitoraggio clinico e non appena appaiono sintomi da sovradosaggio si deve ridurre il dosaggio della fenitoina; si devono determinare i livelli plasmatici della fenitoina.

• Substrati del CYP2D6

- *Flecainide*

Amiodarone aumenta le concentrazioni plasmatiche di flecainide per inibizione del citocromo CYP 2D6. Quindi si deve aggiustare il dosaggio di flecainide.

• Substrati del CYP P450 3A4:

Quando tali farmaci sono co-somministrati con amiodarone, inibitore del CYP 3A4, si può verificare un innalzamento delle loro concentrazioni plasmatiche che può comportare un aumento della loro tossicità.

- *Statine*: il rischio di tossicità muscolare (per es. rabdomiolisi) è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con statine metabolizzate dal CYP 3A4 quali simvastatina, atorvastatina e lovastatina. Si raccomanda di usare una statina non metabolizzata dal CYP 3A4 quando co-somministrata con amiodarone.

- *Ciclosporina*: l'associazione con amiodarone può aumentare i livelli plasmatici di ciclosporina tramite riduzione della clearance. Si deve adattare il dosaggio.

- *Fentanil*: l'associazione con amiodarone può accrescere gli effetti farmacologici di fentanil e aumentarne il rischio di tossicità.

- *Altri farmaci metabolizzati dal CYP 3A4:* lidocaina, sirolimus, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, diidroergotamina, ergotamina, colchicina.

Effetto di altri medicinali su Cordarone

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

Si raccomanda di evitare gli inibitori del CYP3A4 (per es. succo di pompelmo e alcuni medicinali) durante il trattamento con amiodarone.

Altre interazioni farmacologiche con Cordarone (vedere paragrafo 4.4)

La co-somministrazione di amiodarone con un regime terapeutico contenente sofosbuvir in associazione (ad esempio con daclatasvir, simeprevir o ledipasvir) può causare bradicardia severa sintomatica.

Si raccomanda un attento monitoraggio cardiaco nel caso la co-somministrazione di questo medicinale con sofosbuvir non possa essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Amiodarone è controindicato in 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 nel latte materno in quantità significative.

Grandi volumi di alcool benzilico devono essere usati con cautela e solo se necessario, durante la gravidanza e allattamento a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

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

Non pertinente.

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

- *Frequenza non nota:* neutropenia, agranulocitosi

Patologie cardiache

- *Comune:* bradicardia generalmente moderata
- *Molto raro:*
 - bradicardia marcata, arresto sinusale che richiede l'interruzione della terapia, specialmente nei pazienti con disfunzione del nodo del seno

- e/o nei pazienti anziani.
- insorgenza o peggioramento di aritmia, talvolta seguito da arresto cardiaco (vedere paragrafi 4.4 “Avvertenze Speciali” e 4.5).
- *Frequenza non nota*: torsade de pointes (vedere paragrafi 4.4 e 4.5)

Patologie oculari

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

Patologie endocrine

- *Frequenza non nota*: ipertiroidismo
- *Molto raro*: Sindrome da secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH).

Patologie gastrointestinali

- *Molto raro*: nausea
- *Frequenza non nota*: pancreatite (acuta)

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

- *Comune*: reazioni nel sito di iniezione come dolore, eritema, edema, necrosi, stravasamento, infiltrazione, infiammazione, indurimento, tromboflebite, flebite, cellulite, infezione, cambi di pigmentazione.

Patologie epatobiliari

- *Molto raro*:
 - aumento isolato delle transaminasi sieriche, generalmente moderato (da 1,5 a 3 volte rispetto ai valori normali) all’inizio della terapia. Possono ritornare normali con la riduzione della dose o anche spontaneamente.
 - epatopatia acuta con elevati livelli sierici di transaminasi e/o ittero, compresa l’insufficienza epatica, talvolta fatale. In tali casi il trattamento deve essere interrotto e si raccomanda quindi un monitoraggio della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze Speciali”).

Disturbi del sistema immunitario

- *Molto raro*: shock anafilattico
- *Frequenza non nota*: edema angioneurotico (edema di Quincke)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

- *Frequenza non nota*: mal di schiena

Patologie del sistema nervoso

- *Molto raro*:
 - ipertensione intracranica benigna (pseudo-tumor cerebri)
 - cefalea

Disturbi psichiatrici

- *Comune*: diminuzione della libido
- *Frequenza non nota*: delirio (incluso confusione), allucinazioni

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Nel 10% circa dei pazienti si può manifestare grave tossicità polmonare talvolta fatale, soprattutto se non viene diagnosticata tempestivamente. Tale tossicità comprende alveolite polmonare, polmonite, sintomi asmatici, polmonite lipoidica e fibrosi polmonare. La tossicità polmonare, la tosse e la dispnea possono essere accompagnate da segni radiografici e funzionali di polmonite interstiziale (alterazione della diffusione alveolo-capillare); l'emergere di questi segni clinici richiede la sospensione della terapia e la somministrazione di 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.

- *Molto raro:*

- polmonite interstiziale o fibrosi, a volte fatale (vedere paragrafo 4.4 "precauzioni d'impiego"). Quando se ne sospetta la diagnosi, si deve eseguire una radiografia del torace. La terapia con amiodarone dovrebbe, comunque, essere rivalutata dal momento che la polmonite interstiziale è generalmente reversibile dopo sospensione precoce del trattamento con amiodarone; inoltre dovrebbe essere considerato un trattamento cortisonico.
- gravi complicazioni respiratorie, qualche volta fatali (sindrome da distress respiratorio acuto dell'adulto) (vedere paragrafo 4.5).
- broncospasmo e/o apnea nei casi di insufficienza respiratoria grave e specialmente nei pazienti asmatici.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- *Molto raro:* sudorazione

- *Comune:* eczema

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

Patologie vascolari

- *Comune:* diminuzione della pressione sanguigna, generalmente moderata e transitoria. Sono stati segnalati casi di grave ipotensione o collasso dopo sovradosaggio o iniezione troppo rapida.

- *Molto raro:* vampate.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

- *Frequenza non nota:* disfunzione del trapianto primario dopo trapianto cardiaco (vedere paragrafo 4.4)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9 Sovradosaggio

Non esistono informazioni disponibili riguardanti casi di sovradosaggio con amiodarone somministrato per via endovenosa.

Non sono disponibili molte informazioni relative al sovradosaggio acuto con amiodarone somministrato per via orale. È stato riportato qualche caso di bradicardia sinusale, arresto cardiaco, tachicardia ventricolare, "torsade de pointes", insufficienza circolatoria e danno epatico.

Il trattamento deve essere sintomatico. Non sono dializzabili né l'amiodarone né i suoi metaboliti.

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

Altro:

- Contrattilità cardiaca ridotta soprattutto dopo iniezione endovenosa.

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 endovenosa

- dose di carico: 5 mg/kg di peso corporeo somministrata in un intervallo di tempo compreso tra 20 minuti e 2 ore
- dose di mantenimento: da 10 a 15 mg/kg/die da poche ore a diversi

giorni

Se necessario, la terapia orale può essere cominciata in concomitanza, secondo l'usuale dose di carico.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Dopo somministrazione per iniezione, la concentrazione ematica dell'amiodarone diminuisce rapidamente poiché l'amiodarone si deposita nei tessuti; il massimo dell'efficacia si ottiene dopo 15 minuti dall'iniezione e si esaurisce nelle successive 4 ore. In caso di somministrazione unica, il farmaco viene progressivamente eliminato; si accumula nei tessuti nel caso di iniezioni ripetute o se la terapia viene continuata per via orale.

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 P-gp. Dati in vivo descrivono le interazioni di amiodarone con CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e substrati delle P-gp.

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: DL₅₀ nel ratto 170 mg/kg E.V., > 3000 mg/kg os, nel topo 450 mg/kg i.p., > 3000 mg/kg os, nel cane beagle 85-150 mg/kg E.V.

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

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

In uno studio di cancerogenicità della durata di due anni condotto nei ratti, amiodarone ha causato un aumento dei tumori follicolari della tiroide (adenomi e/o carcinomi) in entrambi i sessi per esposizioni clinicamente rilevanti. Poiché i risultati sulla mutagenesi erano negativi è stato proposto un meccanismo epigenetico anziché genotossico per l'induzione di questo tipo di tumore. Nel topo non sono stati osservati carcinomi, ma un'iperplasia 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

alcool benzilico, polisorbato 80, acqua per preparazioni iniettabili (q.b. a 3 ml).

6.2 Incompatibilità

Incompatibile con aminofillina, eparina e soluzioni di sodio cloruro.

L'uso di apparecchiature e dispositivi medici contenenti sostanze plastificanti quali DEHP (di-2-etilesilftalato) può determinarne il rilascio in presenza di amiodarone. Per minimizzare l'esposizione del paziente a

DEHP, la diluizione finale di amiodarone per infusione deve essere preferibilmente somministrata tramite supporti non contenenti DEHP. Vedere anche paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone contenente 5 e 6 fiale.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

In relazione alle caratteristiche farmaceutiche, non si devono utilizzare concentrazioni inferiori a 600 mg/l. Utilizzare solo soluzione isotonica al 5% di destrosio (glucosata). Non aggiungere nessun altro prodotto nella soluzione di infusione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/B - 20158 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n. 025035027 CORDARONE 150 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso - 5 fiale

A.I.C. n. 025035039 CORDARONE 150 mg/3 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso - 6 fiale

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 Novembre 1999

Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CORDARONE 200 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:
200 mg di amiodarone cloridrato
Eccipienti con effetti noti: lattosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Terapia e prevenzione di gravi disturbi del ritmo resistenti alle altre terapie specifiche: tachicardie sopraventricolari (parossistiche e non parossistiche) extrasistoli atriali, flutter e fibrillazione atriale.

Tachicardie parossistiche sopraventricolari reciprocanti come in corso di Sindrome di Wolff-Parkinson-White. Extrasistoli e tachicardie ventricolari.

Trattamento profilattico delle crisi di angina pectoris.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

I dosaggi raccomandati sono:

Trattamento dei disturbi del ritmo

Il dosaggio medio iniziale consigliato è di 600 mg al giorno fino ad ottenere una buona risposta terapeutica, in media entro due settimane. Successivamente la dose può essere gradualmente ridotta fino a stabilire la dose di mantenimento abitualmente compresa tra 100-400 mg al giorno.

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

Trattamento profilattico delle crisi di angor

attacco: 600 mg al giorno per circa 7 giorni
mantenimento: 100-400 mg al giorno o in maniera discontinua (5 giorni a settimana o 2/3 settimane al mese).

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 allo iodio, al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Bradicardie sinusali; blocco seno-atriale; disturbi gravi di conduzione, senza elettrostimolatore (blocchi atrio-ventricolari gravi, blocchi bi- o trifascicolari).
- Malattia sinusale senza elettrostimolatore (rischio di arresto sinusale).
- Associazione con farmaci in grado di determinare "torsade de pointes" (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.

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, fibrosi polmonare, asma bronchiale. Pazienti che sviluppano tossicità polmonare spesso presentano sintomi non specifici, quali tosse non produttiva, dispnea, febbre e calo ponderale.

Tutti questi sintomi possono essere mascherati dalla patologia per la quale è indicato l'amiodarone, e possono essere considerevolmente gravi in pazienti oltre i 70 anni di età, i quali di norma presentano ridotte capacità funzionali o pre-esistenti patologie a carico dell'apparato 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 della 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.

Alterazioni cardiache (vedere paragrafo 4.8)

L'azione farmacologica dell'amiodarone provoca cambiamenti elettrocardiografici: prolungamento del QT (correlato ad un allungamento della ripolarizzazione), con eventuale comparsa di onde U. Tuttavia, questi non sono segni di tossicità.

Nei pazienti anziani può essere più accentuato il rallentamento della frequenza cardiaca.

Il trattamento deve essere interrotto in caso di insorgenza di blocco A-V di 2° o 3° grado, di blocco seno-atriale o di blocco bifascicolare.

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

Bradycardia severa e blocco cardiaco

Casi di bradicardia potenzialmente letale e blocco cardiaco sono stati osservati quando i regimi terapeutici in associazione contenenti sofosbuvir sono usati in combinazione con amiodarone.

La bradicardia si è generalmente manifestata entro poche ore o giorni, ma sono stati osservati casi tardivi fino a 2 settimane dopo l'inizio del trattamento dell'epatite C (HCV).

Nei pazienti in terapia con regimi contenenti sofosbuvir, amiodarone deve essere usato solo quando le terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate.

Nel caso in cui si consideri necessario l'uso concomitante di sofosbuvir, si raccomanda il monitoraggio cardiaco dei pazienti in contesto ospedaliero per le prime 48 ore di co-somministrazione; successivamente, il monitoraggio ambulatoriale o l'auto misurazione della frequenza cardiaca devono essere effettuati tutti i giorni per almeno le prime 2 settimane di trattamento.

A causa della lunga emivita di amiodarone, il monitoraggio cardiaco secondo le indicazioni sopra riportate deve essere

previsto anche per i pazienti che hanno interrotto il trattamento con amiodarone da pochi mesi e devono iniziare il trattamento con regimi terapeutici in combinazione contenenti sofosbuvir.

Tutti i pazienti trattati con amiodarone in combinazione con regimi terapeutici contenenti sofosbuvir, devono essere avvertiti dei sintomi di bradicardia e blocco cardiaco e avvisati di rivolgersi al medico con urgenza nel caso in cui compaiano (vedere paragrafo 4.5)

Disfunzione del trapianto primario (PGD - primary graft dysfunction)

In studi retrospettivi, l'uso di amiodarone nel paziente destinatario del trapianto prima del trapianto cardiaco è stato associato ad un aumentato rischio di disfunzione del trapianto primario (PGD).

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

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

Iper-tiroidismo (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)

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

Disturbi epatici (vedere paragrafo 4.8)

Si raccomanda uno stretto monitoraggio della funzionalità epatica (transaminasi) all'inizio della terapia con amiodarone, e con regolarità durante il trattamento. Si possono verificare disturbi epatici acuti (inclusa grave insufficienza epatocellulare o insufficienza epatica, a volte fatale) e disturbi epatici cronici con

amiodarone per via orale e endovenosa e entro le prime 24 ore dalla somministrazione EV. Pertanto, la dose di amiodarone deve essere ridotta o il trattamento interrotto se l'aumento delle transaminasi è superiore a 3 volte il limite superiore della norma. I segni clinici e biologici dei disordini epatici cronici dovuti ad amiodarone per via orale possono essere minimi (epatomegalia, aumento delle transaminasi fino a 5 volte il valore corrispondente al limite superiore della norma) e reversibili con la sospensione del trattamento, tuttavia sono stati riportati casi con esito fatale. In caso di epatomegalia o sospetta colestasi il farmaco dovrebbe essere tempestivamente interrotto ed il paziente sottoposto a controllo ecografico. Per questi motivi il farmaco non può essere utilizzato nei pazienti con evidenti segni clinici e di laboratorio di epatopatia in atto; nei casi più lievi esso potrà essere impiegato solo quando indispensabile e dovrà essere sospeso allorché si manifesti un peggioramento del danno epatico.

Disturbi neuromuscolari (vedere paragrafo 4.8)

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

Disturbi oculari (vedere paragrafo 4.8)

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

La comparsa di neuropatia ottica e/o neurite ottica richiede l'interruzione di amiodarone per evitare una potenziale progressione a cecità.

Reazioni bollose gravi

Reazioni cutanee da sindrome di Stevens 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 ipopotassiemia.

Informazioni su alcuni eccipienti

Cordarone contiene lattosio

Ogni compressa contiene 71 mg di lattosio, pertanto in accordo al dosaggio raccomandato la quantità massima di lattosio che è possibile assumere con Cordarone è di 213 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

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

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

Monitoraggio (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)

Prima di iniziare il trattamento con amiodarone si raccomanda di effettuare l'ECG e di misurare il potassio sierico. Durante il trattamento si consiglia di monitorare le transaminasi (vedere paragrafo 4.4) e l'ECG. Inoltre, poiché amiodarone può provocare ipotiroidismo o ipertiroidismo, in particolare in quei pazienti con anamnesi personale di disturbi della tiroide o nei soggetti anziani si raccomanda di effettuare monitoraggi clinici e biologici (uTSH) 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 uTSH.

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, TSH ultrasensibile) rimangono interpretabili.

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

Si deve prendere in considerazione il sospetto di ipotiroidismo se si presentano i seguenti segni clinici generalmente lievi: aumento

di peso, intolleranza al freddo, ridotta attività, eccessiva bradicardia. La diagnosi è supportata da un chiaro aumento di usTSH sierico. Generalmente si torna ad eutiroidismo entro 1-3 mesi dopo interruzione del trattamento. In situazioni di pericolo di vita, si può continuare la terapia con amiodarone in associazione a L-tiroxina. La dose di L-tiroxina è aggiustata secondo i livelli di TSH.

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).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

- Farmaci che inducono Torsade de Pointes o prolungamento del QT

- *Farmaci che inducono Torsade de Pointes*

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

- antiaritmici come quelli della Classe IA, sotalolo, bepridil.
- non antiaritmici come vincamina, alcuni farmaci neurolettici tra cui sultopride, cisapride, eritromicina E.V., pentamidina (per somministrazione parenterale), poiché si può avere un aumento del rischio di "Torsade de Pointes" potenzialmente letale.

- *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.

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

- Farmaci IMAO

L'associazione con farmaci IMAO è controindicata.

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

L'associazione con questi farmaci è sconsigliata:

- betabloccanti e calcioantagonisti che riducono la frequenza cardiaca (verapamil, diltiazem) per la possibilità di disturbi di automatismo (bradicardia eccessiva) e di conduzione.

- Fattori che possono indurre ipopotassiemia

L'associazione con farmaci che possono indurre ipopotassiemia è sconsigliata:

- lassativi stimolanti: per la comparsa di una possibile ipopotassiemia aumentando di conseguenza il rischio di "Torsade de Pointes"; si devono quindi utilizzare altri tipi di lassativi.

Occorre cautela quando i seguenti farmaci vengono associati con Cordarone:

- diuretici in grado di dare ipopotassiemia, soli o associati
- glucocorticoidi e mineralcorticoidi sistemici, tetracosactide
- amfotericina B per via E.V.

È necessario prevenire l'ipopotassiemia (e correggerla), si deve monitorare l'intervallo QT e, in caso di "Torsade de Pointes", non somministrare antiaritmici (si deve iniziare una stimolazione ventricolare; si può utilizzare magnesio per via E.V.).

- Anestesia generale (vedere paragrafi 4.4 e 4.8)

In pazienti sottoposti ad anestesia generale sono state riportate complicazioni potenzialmente gravi: bradicardia (insensibile all'atropina), ipotensione, disturbi della conduzione, diminuzione della gettata cardiaca.

Sono stati osservati casi molto rari di complicazioni respiratorie gravi (sindrome da distress respiratorio acuto dell'adulto) qualche volta fatali, generalmente nel periodo immediatamente seguente un intervento chirurgico. Ciò può essere correlato ad una possibile interazione con un'alta concentrazione di ossigeno.

Effetto di Cordarone su altri medicinali

Amiodarone e/o il suo metabolita, desetilamiodarone, inibiscono il CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e la glicoproteina-P e possono aumentare l'esposizione ai loro substrati.

A causa della lunga emivita di amiodarone, le interazioni possono

essere osservate per diversi mesi dopo l'interruzione di amiodarone.

- Substrati delle P-gP

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

- *Digitale*

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

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

- Substrati del CYP2C9

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

- *Warfarin*

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

- *Fenitoina*

L'associazione di fenitoina con amiodarone può portare a sovradosaggio di fenitoina che si manifesta con sintomi neurologici. Si deve effettuare un monitoraggio clinico e non appena appaiono sintomi da sovradosaggio si deve ridurre il dosaggio della fenitoina; si devono determinare i livelli plasmatici della fenitoina.

- Substrati del CYP2D6

- *Flecainide*

Amiodarone aumenta le concentrazioni plasmatiche di flecainide per inibizione del citocromo CYP 2D6. Quindi si deve aggiustare il dosaggio di flecainide.

- Substrati del CYP P450 3A4

Quando tali farmaci sono co-somministrati con amiodarone, inibitore del CYP 3A4, si può verificare un innalzamento delle loro concentrazioni plasmatiche che può comportare un aumento della loro tossicità.

- *Statine*: il rischio di tossicità muscolare (per es. rabdomiolisi) è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone con statine metabolizzate dal CYP 3A4 quali simvastatina, atorvastatina e lovastatina. Si raccomanda di usare una statina non metabolizzata dal CYP 3A4 quando co-somministrata con amiodarone.
 - *Ciclosporina*: l'associazione con amiodarone può aumentare i livelli plasmatici di ciclosporina. Si deve adattare il dosaggio.
 - *Fentanil*: l'associazione con amiodarone può accrescere gli effetti farmacologici di fentanil e aumentarne il rischio di tossicità.
 - *Altri farmaci metabolizzati dal CYP 3A4*: lidocaina, sirolimus, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, diidroergotamina, ergotamina, colchicina.

Effetto di altri medicinali su Cordarone

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

Si raccomanda di evitare gli inibitori del CYP3A4 (per es. succo di pompelmo e alcuni medicinali) durante il trattamento con amiodarone.

Altre interazioni farmacologiche con Cordarone (vedere paragrafo 4.4)

La co-somministrazione di amiodarone con un regime terapeutico contenente sofosbuvir in associazione (ad esempio con daclatasvir, simeprevir o ledipasvir), può causare bradicardia severa sintomatica.

Si raccomanda un attento monitoraggio cardiaco nel caso la co-somministrazione di questo medicinale con sofosbuvir non possa essere evitata (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Amiodarone è controindicato in 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 nel latte materno in quantità significative.

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

Sulla base dei dati di sicurezza di amiodarone, non è stata evidenziata nessuna influenza sulla capacità di guidare veicoli 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 ($< 0,01\%$).

Patologie del sistema emolinfopoietico

- *Molto raro:*

- Anemia emolitica
- Anemia aplastica
- Trombocitopenia.
- *Frequenza non nota:*
 - Granuloma del midollo osseo
 - Neutropenia, agranulocitosi.

Patologie cardiache

- *Comune:* Bradicardia, generalmente moderata e dose-dipendente.

- *Non comune:*

- Disturbi della conduzione (blocco seno-atriale, blocco A-V di vario grado) (vedere paragrafo 4.4).
 - Insorgenza o peggioramento di aritmia, seguiti a volte da arresto cardiaco (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- *Molto raro:* Bradicardia marcata o arresto sinusale in pazienti con disfunzione del nodo sinusale e/o in pazienti anziani.
- *Frequenza non nota:* Torsade de Pointes (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Patologie oculari

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

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

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

- *Molto comune*: Fotosensibilizzazione (vedere paragrafo 4.4).
- *Comune*: Eczema, pigmentazioni della pelle di colore grigio ardesia o bluastro in caso di trattamento prolungato con dosaggi giornalieri elevati; tali pigmentazioni scompaiono lentamente dopo interruzione del trattamento.
- *Molto raro*:
 - Eritema durante radioterapia
 - Rash cutanei generalmente non specifici
 - Dermatite esfoliativa
 - Alopecia.
- *Frequenza non nota*: Orticaria, reazioni cutanee gravi a volte fatali come necrosi epidermica tossica (TEN), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), dermatite bollosa, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistematici (DRESS).

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

- *Frequenza non nota*: sindrome simil-lupoide

Patologie endocrine (vedere paragrafo 4.4)

- *Comune*:
 - Ipotiroidismo
 - Iperitiroidismo talvolta fatale.
- *Molto raro*: Sindrome della secrezione inappropriata di ormone antidiuretico (SIADH).

Patologie epatobiliari (vedere paragrafo 4.4)

- *Molto comune*: Aumento isolato delle transaminasi sieriche, generalmente moderato (da 1,5 a 3 volte rispetto ai valori normali) all'inizio della terapia, possono ritornare normali con la riduzione della dose o anche spontaneamente.
- *Comune*: Epatopatia acuta con elevati livelli sierici di transaminasi e/o ittero, comprendente insufficienza epatica talvolta fatale.
- *Molto raro*: Epatopatie croniche (epatiti pseudo-alcoliche, cirrosi) talvolta fatali.
- *Frequenza non nota*: Granuloma epatico.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche (vedere paragrafo 4.4)

- Nel 10% circa dei pazienti si può manifestare grave tossicità polmonare talvolta fatale, soprattutto se non viene diagnosticata tempestivamente. Tale tossicità comprende

alveolite polmonare, polmonite, sintomi asmatici, polmonite lipoide e fibrosi polmonare. La tossicità polmonare, la tosse e la dispnea possono essere accompagnate da segni radiografici e funzionali di polmonite interstiziale (alterazione della diffusione alveolo-capillare); l'emergere di questi segni clinici richiede la sospensione della terapia e la somministrazione di 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 (polmonite alveolare/interstiziale o fibrosi, pleurite, bronchiolite obliterante con polmonite organizzata/BOOP), talvolta fatale (vedere paragrafo 4.4).
 - **Molto raro:**
 - Broncospasmo nei pazienti con insufficienza respiratoria grave, e specialmente nei pazienti asmatici.
 - Sindrome da distress respiratorio acuto dell'adulto, talvolta fatale, in genere immediatamente dopo un intervento chirurgico (possibile interazione con un'alta concentrazione di ossigeno) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
 - **Frequenza non nota:** Emorragia polmonare.

Disturbi del sistema immunitario

- **Frequenza non nota:** Edema angioneurotico (edema di Quincke), reazione anafilattica, shock anafilattico.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

- **Frequenza non nota:** Diminuzione dell'appetito.

Patologie gastrointestinali

- **Molto comune:** Disturbi gastrointestinali benigni (nausea, vomito, disgeusia) che generalmente si presentano con la dose di carico e si risolvono con la riduzione della dose.
- **Comune:** Stipsi.
- **Non Comune:** secchezza della bocca.

- *Frequenza non nota*: Pancreatite (acuta).

Esami diagnostici

- *Molto raro*: Aumento della creatinina nel sangue.

Patologie del sistema nervoso

- *Comune*:
 - Tremore extrapiramidale.
 - Incubi.
 - Disturbi del sonno.
- *Non comune*:
 - Neuropatia periferica sensomotoria e/o miopatia, generalmente reversibile con l'interruzione del farmaco (vedere paragrafo 4.4).
- *Molto raro*:
 - Atassia cerebellare.
 - Ipertensione intracranica benigna (pseudo-tumor cerebri).
 - Cefalea.
- *Frequenza non nota*: Parkinsonismo, parosmia.

Disturbi psichiatrici

- *Comune*: diminuzione della libido.
- *Frequenza non nota*: Delirio (incluso confusione), allucinazioni.

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

- *Molto raro*:
 - Epididimite.
 - Impotenza.

Patologie vascolari

- *Molto raro*: Vasculiti.

Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura

- *Frequenza non nota*: disfunzione del trapianto primario dopo trapianto cardiaco (vedere paragrafo 4.4)

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9 **Sovradosaggio**

Non sono disponibili molte informazioni relative al sovradosaggio acuto con amiodarone. È stato riportato qualche caso di bradicardia sinusale, arresto cardiaco, tachicardia ventricolare, "Torsade de Pointes", insufficienza circolatoria e danno epatico.

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, atriale e nodale, che è più marcato quando la frequenza cardiaca è alta.
- Nessun cambiamento della conduzione intraventricolare.
- A livello atriale, nodale e ventricolare: aumento del periodo refrattario e diminuzione dell'eccitabilità del miocardio.
- Rallentamento della conduzione e prolungamento dei periodi refrattari in vie atrio-ventricolari 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 gettata coronarica dovuto ad un effetto diretto sulla muscolatura liscia delle arterie del miocardio.
- Mantenimento della gettata 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 1.118 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/m²/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/ m²/die se espressa per metro quadro)

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Amiodarone viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4 e anche dal CYP2C8.

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

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

Amiodarone ha un volume di distribuzione molto grande, ma variabile a causa del vasto accumulo in vari distretti (tessuto adiposo, organi altamente perfusi come il fegato, i polmoni e la milza).

La biodisponibilità orale varia tra il 30 e l'80%, a seconda del singolo paziente (il valore medio è circa il 50%). Dopo somministrazione singola, la concentrazione plasmatica al picco viene raggiunta dopo 3-7 ore. Gli effetti terapeutici si ottengono generalmente dopo una settimana (da pochi giorni a due settimane) a seconda della dose di carico.

Amiodarone ha un'emivita lunga e mostra una variabilità individuale considerevole (da 20 a 100 giorni). Durante i primi giorni di terapia, il farmaco si accumula in quasi tutti i tessuti, specialmente in quello adiposo. L'eliminazione si verifica dopo qualche giorno e la concentrazione plasmatica allo steady-state viene raggiunta tra uno e parecchi mesi, a seconda del singolo paziente.

Considerando le caratteristiche suddette, devono essere usate dosi di carico per ottenere rapidamente i livelli tissutali necessari ad avere un effetto terapeutico.

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: DL₅₀ nel ratto 170 mg/kg E.V., > 3000 mg/kg os, nel topo 450 mg/kg i.p., > 3000 mg/kg os, nel cane beagle 85-150 mg/kg E.V.

Tossicità cronica: non sono stati rilevati fenomeni di mortalità, cali ponderali o 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, polividone, silice colloidale anidra, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio di cartone contenente 2 blister di 10 compresse ciascuno oppure 1 blister di 20 compresse.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/B -Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. n°025035015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 Luglio 1983

Data del rinnovo più recente: 01 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco