

Cordarone®

Cordarone® Colombia / tabletas 200 mg

Cordarone® Perú / tabletas 200 mg

Cordarone® Ecuador / tabletas 200 mg

Cordarone® Colombia / solución inyectable

Cordarone® Perú / solución inyectable

Cordarone® Bolivia-Costa Rica-Ecuador-Guatemala-Honduras-Nicaragua
Panamá República Dominicana- El Salvador / **Comprimidos 200 mg**

Cordarone® Centro América y Caribe-Ecuador-Bolivia / **Tab. 200 mg**

Cordarone® English Centro América y Caribe-Bolivia
Injectable solution 150 mg/ 3 mL

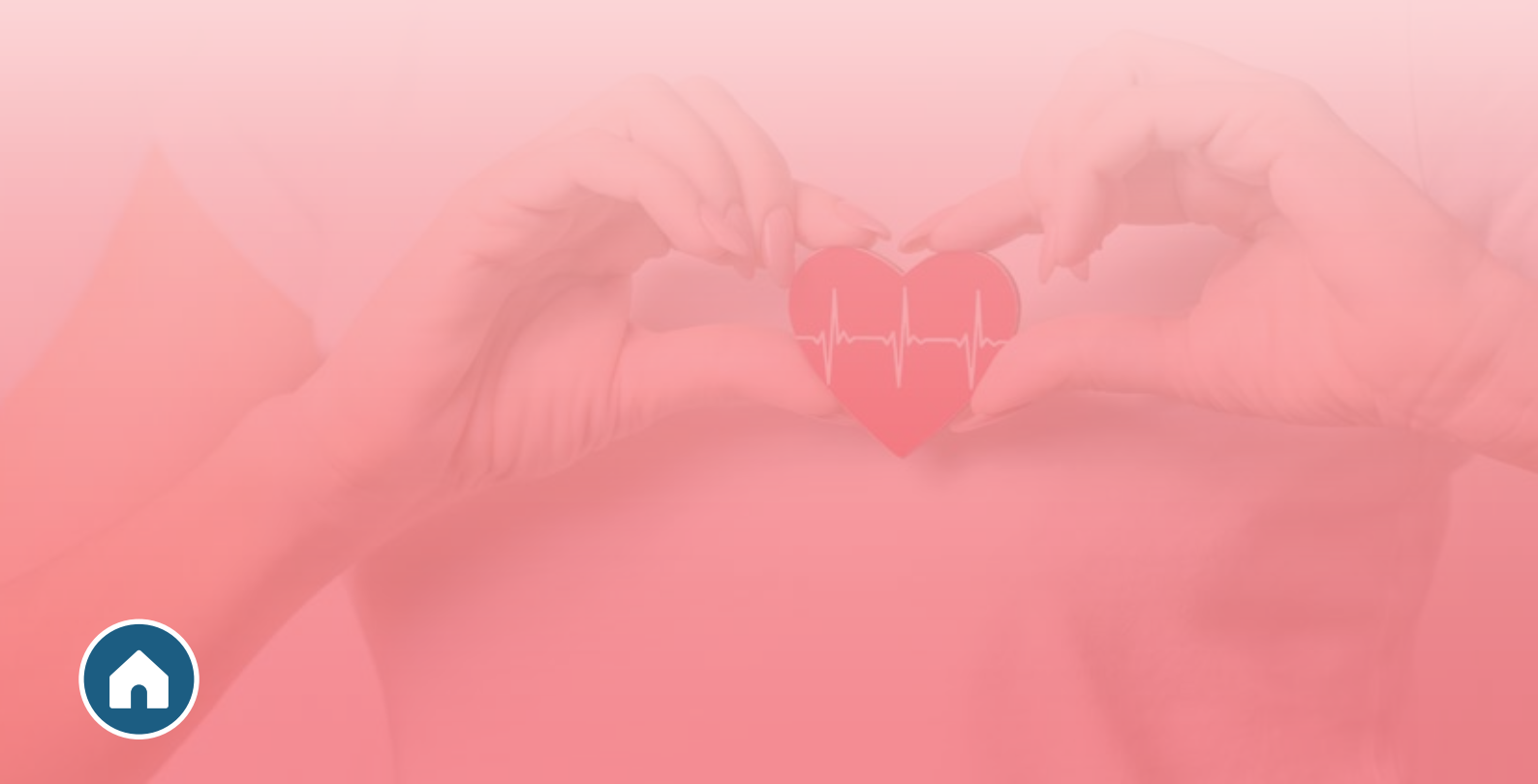
Cordarone® Español Centro América y Caribe-Bolivia
Solution injectable 150 mg/ 3 mL

sanofi



Cordarone[®]

Colombia / **tabletas 200 mg**



<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión diciembre de 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Septiembre 2019</p>
--	---

AMIODARONA

1 MARCA COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

CORDARONE[®] INYECTABLE Y

CORDARONE[®] 200mg TABLETAS

2 COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CORDARONE[®] INYECTABLE

Principio Activo: Cada ampolla de 3 mL contiene 150 mg de Amiodarona

Clorhidrato, equivalente a 50,00 mg de Amiodarona Clorhidrato /mL **Excipientes c.s.:**

Polisorbato 80, Alcohol bencílico, Agua para inyectables.

CORDARONE[®] 200mg TABLETAS

Principio Activo: Cada comprimido contiene: Amiodarona Clorhidrato

200.00 mg.

Excipientes c.s.: Lactosa en Polvo, Almidón de Maíz, Polivinilpirrolidona, Estearato de Magnesio, Sílica Coloidal.

3 FORMA FARMACEUTICA

Solución inyectable. Tabletas

4 INFORMACION CLINICA

4.1 INDICACIONES TERAPEUTICAS

Taquiarritmias supraventriculares nodales y ventriculares, síndrome de Wolff- Parkinson White.

4.2 POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

CORDARONE[®] INYECTABLE

Por razones de dosificación, no se deben utilizar concentraciones de menos de 2 ampollas en 500 ml. Use solo suero de glucosa isotónico.

No agregue ningún otro producto al líquido de infusión.

La amiodarona debe administrarse por vía venosa central, con la excepción de la reanimación cardiopulmonar en casos de paro cardíaco relacionado con fibrilación ventricular resistente a descargas

sanofi~aventis

Información para prescribir

Amiodarona

Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión diciembre de 2019
Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Septiembre 2019

eléctricas externas donde, en ausencia de una vía venosa central, la vía periférica puede ser utilizada (ver "Advertencias y precauciones").

Trastornos graves del ritmo cardíaco cuando la vía oral no es adecuada, con la excepción de la reanimación cardiopulmonar en caso de paro cardíaco relacionado con fibrilación ventricular resistente a descargas eléctricas externas:

Perfusión venosa central

- Tratamiento de ataque: en promedio 5 mg / kg en suero de glucosa, pasado en 20 minutos a 2 horas y renovable de 2 a 3 veces en 24 horas.

La acción es a corto plazo, lo que requiere una mayor infusión.

- Tratamiento de mantenimiento: 10 a 20 mg / kg / día (promedio de 600 a 800 mg / 24 h, hasta 1.2 g / 24 h) en 250 ml de suero de glucosa durante unos días.

Tomar por vía oral (3 tabletas al día) desde el primer día de la infusión. Esta dosis puede aumentarse a 4 o 5 tabletas por día.

Reanimación cardiopulmonar en caso de paro cardíaco relacionado con fibrilación ventricular resistente a descargas eléctricas externas.

Con respecto al enfoque y también teniendo en cuenta la situación en la que se aplica esta indicación, se recomienda el uso de un catéter venoso central si está disponible de inmediato; de lo contrario, la administración se puede realizar mediante la vía periférica utilizando una vena grande y con un flujo lo más grande posible.

- La dosis intravenosa inicial es de 300 mg (o 5 mg / kg) diluida en 20 ml de suero de glucosa al 5% e inyectada rápidamente.
- Se puede considerar la administración intravenosa adicional de 150 mg (o 2.5 mg / kg) si la fibrilación ventricular es persistente.
- No agregue ningún otro producto a la jeringa.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y efectividad de la amiodarona en niños.

Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 5.1 y 5.2.

Debido a la presencia de alcohol bencílico, este medicamento está contraindicado en lactantes prematuros, lactantes a término y niños menores de 3 años (ver secciones de Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

CORDARONE[®] 200mg TABLETAS
Vía Oral.

sanofi~aventis	Amiodarona
Información para prescribir	Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión diciembre de 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Septiembre 2019

Tratamiento de ataque

El régimen de dosificación habitual es de 3 tabletas al día, durante 8 a 10 días. En algunos casos, el tratamiento del ataque podría usar dosis más altas (4 a 5 tabletas por día), siempre en períodos cortos y bajo monitoreo electrocardiográfico.

Tratamiento de mantenimiento

Busque la dosis efectiva mínima, variable según los pacientes, de 1/2 tableta por día (1 tableta cada dos días) a 2 tabletas todos los días.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y efectividad de la amiodarona en niños. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 5.1 y 5.2.

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

4.3 CONTRAINDICACIONES

Aplicable a vía oral (Tabletas) y vía intravenosa (solución inyectable):

- Bradicardia sinusal, bloqueo sino-auricular, enfermedad del nódulo sinusal (riesgo de paro sinusal), trastorno de la conducción aurículo ventricular grave, a menos de que un marcapasos sea implementado.
- Terapia combinada con medicamentos que pueden inducir torsiones de puntas (torsade de pointes) (véase 4.5 “Interacciones medicamentosas”).
- Disfunción tiroidea
- Hipersensibilidad al yodo o a amiodarona o a alguno de los excipientes.
- Embarazo: excepto en circunstancias excepcionales. (ver sección Embarazo)
- Lactancia (ver sección Lactancia)
- Contraindicado en el 2º y 3º trimestres de gestación y durante la lactancia

Aplicable a vía Intravenosa (solución inyectable):

- Trastornos de la conducción bi-o tri-fascicular, a menos que esté instalado un marcapasos permanente o que el paciente se encuentre en una unidad de cuidados especiales y la amiodarona se use bajo el cubrimiento de marcapasos electrosistólico.
- Hipotensión arterial severa, colapso circulatorio.
- La inyección intravenosa está contraindicada en caso de hipotensión, insuficiencia respiratoria severa, miocardiopatía o insuficiencia cardíaca (posible empeoramiento).
- Bloqueo aurículo- ventricular
- Enfermedad del nodo sinusal

Las anteriores contraindicaciones no aplican cuando se utiliza amiodarona en el tratamiento de emergencia de reanimación cardiopulmonar de shock (desfibrilador) debido a fibrilación ventricular resistente.

La solución inyectable contiene alcohol bencílico, por lo que está contraindicado en neonatos y niños hasta los 3 años de edad.

4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

4.4.1 ADVERTENCIAS

Específicas a administración Intravenosa (véase también 4.3 Contraindicaciones)

- Generalmente, no se aconseja la inyección intravenosa debido a los riesgos hemodinámicos (hipotensión severa, colapso circulatorio); cuando sea posible, es preferible la infusión intravenosa.
- La inyección intravenosa debe ser utilizada sólo en emergencias en donde las terapias alternativas han fallado y sólo debe aplicarse en una unidad de cuidado intensivo bajo monitoreo continuo (ECG, presión arterial).
- La dosificación es aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. Excepto para los casos de reanimación cardiopulmonar por paro debido a fibrilación ventricular resistente, amiodarona deberá inyectarse en un periodo mínimo de 3 minutos. La inyección intravenosa no debe repetirse antes de 15 minutos después de la primera inyección, así haya sido una sola ampolla (posible colapso irreversible).
- No mezclar otras preparaciones en la misma jeringa. No inyectar otras preparaciones por la misma línea venosa. Si la amiodarona debe continuarse, debe hacerse por infusión intravenosa (véase 4.2).

Específicas para Tabletas

Desordenes cardíacos (véase 4.8. Reacciones Adversas):

El efecto farmacológico de amiodarona induce cambios en el electrocardiograma (ECG) como la prolongación del intervalo QT (relacionado con repolarización prolongada) con posible formación de ondas U. Sin embargo, estos cambios no reflejan toxicidad.

En pacientes de edad avanzada, el ritmo cardíaco puede disminuir en forma marcada.

El tratamiento debe ser interrumpido en caso de aparición de bloqueo A-V de 2º o de 3er grado, bloqueo sinoauricular o bloqueo bifascicular.

- *Disfunción primaria del injerto (PGD) post trasplante cardíaco:*

En estudios retrospectivos, el uso de amiodarona en el receptor de trasplante antes del trasplante

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

de corazón se ha asociado con un mayor riesgo de DGP.

La PGD es una complicación potencialmente mortal del trasplante de corazón que se presenta como una disfunción izquierda, derecha o biventricular que ocurre dentro de las primeras 24 horas de la cirugía de trasplante para la cual no hay una causa secundaria identificable (consulte la Sección 11). El PGD grave puede ser irreversible.

Para los pacientes que están en la lista de espera de trasplante de corazón, se debe considerar el uso de un medicamento antiarrítmico alternativo lo antes posible antes del trasplante.

Hipertiroidismo (véase 4.4.2 Precauciones y 4.8. Reacciones Adversas):

El hipertiroidismo puede ocurrir durante el tratamiento con amiodarona o hasta varios meses después de suspenderse el tratamiento. Síntomas clínicos, usualmente leves, tales como pérdida de peso, inicio de arritmia, angina o insuficiencia cardiaca congestiva, aparecen y se debe alertar al médico. El diagnóstico se documenta por un claro descenso en los niveles de TSH sérica ultrasensible (usTSH). En tal caso, el tratamiento con amiodarona debe ser discontinuado. La recuperación usualmente ocurre dentro de unos pocos meses luego de la suspensión del tratamiento; la recuperación clínica precede a la normalización de las pruebas de función tiroidea. Los casos severos, con presencia clínica de tirotoxicosis, algunas veces fatales, requieren manejo terapéutico de emergencia. El tratamiento debe ajustarse a cada caso individual: medicamentos anti-tiroideos (que pueden no ser siempre efectivos), terapia corticoesteroide, betabloqueadores.

La Amiodarona inhibe la conversión periférica de tiroxina a triyodotironina y puede provocar cambios bioquímicos aislados en pacientes eutiroideos, no se requiere suspender el medicamento. Debe sospecharse hipotiroidismo si aparecen los siguientes signos clínicos: aumento de peso, intolerancia al frío, disminución de la actividad bradicardia excesiva. El diagnóstico se confirma por un incremento de TSH sérico. La función tiroidea se normaliza tres meses después de suspendido el medicamento. En caso de situaciones que amenazan con la vida, se puede administrar en combinación con L-tiroxina, ajustada de acuerdo a los niveles de TSH.

Desordenes neuromusculares (véase 4.8 Reacciones Adversas):

La amiodarona puede inducir neuropatía sensitiva y motora periférica y/o miopatía. La recuperación ocurre usualmente después de varios meses de la suspensión del medicamento, pero algunas veces puede ser incompleta.

Aplica a la Solución inyectable y Tabletas:

Desordenes cardíacos (véase 4.8. Reacciones Adversas):

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

Efectos proarrítmicos: Se ha reportado el inicio de nuevas arritmias o empeoramiento de arritmias tratadas, algunas veces fatales. En estos casos se debe evaluar la retirada de la amiodarona. Es importante, aunque difícil, diferenciar (evaluar) una posible falta de eficacia del medicamento, de un efecto proarrítmico, y si lo anterior se asocia con el empeoramiento de la condición cardíaca. Los efectos proarrítmicos son raros, y, generalmente ocurren en el contexto de factores que prolongan el segmento QT tales como las interacciones medicamentosas y/o los desórdenes hidroelectrolíticos (véase 4.5 *Interacciones* y 4.8 *Reacciones Adversas*). A pesar de la prolongación del intervalo QT, la amiodarona exhibe una baja actividad torsadogénica.

Bradicardia Severa (ver sección Interacciones):

Casos de bradicardia severa, potencialmente mortal, y bloqueo cardíaco se han observado cuando amiodarona es usada en combinación con sofosbuvir en combinación con otros antivirales de acción directa (AAD) contra el virus de hepatitis C, tales como daclatasvir, simeprevir, o ledipasvir. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de estos agentes con amiodarona.

Si no se puede evitar el uso concomitante con amiodarona, se recomienda que los pacientes sean monitoreados estrechamente cuando se inicie sofosbuvir en combinación con otros AAD. Los pacientes que son identificados de tener alto riesgo de bradiarritmia deben ser monitoreados continuamente al menos durante 48 horas, en un entorno clínico adecuado después de iniciar el tratamiento concomitante con sofosbuvir.

Debido a que el tiempo de vida media de amiodarona es extenso, debe llevarse a cabo un monitoreo adecuado en los pacientes que han discontinuado la amiodarona en los últimos meses y que están iniciando sofosbuvir en combinación con otros AAD.

Los pacientes que están recibiendo estas medicinas para hepatitis C con amiodarona, con o sin otras medicinas que disminuyen la frecuencia cardíaca, deben ser advertidos de los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco y se les debe informar que deben buscar asesoría médica urgente si experimentan esos síntomas.

Desórdenes pulmonares (véase 4.8 Reacciones Adversas):

La aparición de disnea o de tos no productiva se puede asociar con toxicidad pulmonar tal como la neumonitis intersticial. Muy raros casos de neumonitis intersticial han sido reportados con amiodarona intravenosa. Debe realizarse una radiografía de tórax en pacientes que

desarrollen disnea de esfuerzo aislada o asociada a deterioro de las condiciones generales de salud (fatiga, pérdida de peso, fiebre). La terapia con amiodarona debe ser reevaluada, ya que la neumonitis intersticial es generalmente reversible si el medicamento se suspende tempranamente (los signos clínicos usualmente se resuelven dentro de las siguientes 3 a 4 semanas, seguido de una mejoría pulmonar funcional y radiológica más lenta, dentro de los siguientes meses), y la terapia corticosteroide debería ser considerada.

En muy raras ocasiones se han observado casos de complicaciones respiratorias severas, algunas veces fatales, usualmente en el periodo inmediatamente posterior a cirugía (síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto); puede estar implicada una posible interacción con altas concentraciones de oxígeno. Ver sección 4.5 Interacciones y 4.8. Reacciones Adversas).

Desórdenes hepáticos (véase 4.8 Reacciones Adversas):

Se recomienda el monitoreo cerrado de las pruebas de función hepática (transaminasas) tan pronto como se inicia amiodarona y regularmente durante el tratamiento. Pueden ocurrir trastornos hepáticos agudos (incluyendo insuficiencia hepatocelular severa o falla hepática, algunas veces fatal) y trastornos hepáticos crónicos con las formulaciones orales e intravenosas y dentro de las primeras 24 horas de la administración de amiodarona IV. En consecuencia, la dosificación de amiodarona debe reducirse o discontinuarse si el incremento de las transaminasas excede tres veces el rango normal.

Los signos clínicos y biológicos de los desórdenes hepáticos crónicos debido a amiodarona oral pueden ser mínimos (posible hepatomegalia o aumento de hasta 5 veces del rango normal de transaminasas). Estas anomalías usualmente son reversibles cuando se suspende el tratamiento pero se han informado casos fatales.

Desordenes oculares (véase 4.8 Reacciones Adversas):

Si aparece visión borrosa o disminución de la agudeza visual, debe realizarse rápidamente una valoración oftalmológica completa que incluya examen de fondo del ojo. La aparición de neuropatía óptica y/o neuritis óptica requiere la discontinuación del tratamiento con amiodarona debido a la potencial progresión a la ceguera.

Reacciones bullosas severas:

Reacciones cutáneas que amenazan la vida o incluso fatales: Síndrome de Stevens-

Johnson (SSJ), ó Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), (ver sección 4.8 Reacciones Adversas). Si se presentan síntomas de SSJ ó NET (ejemplo: rash cutáneo progresivo a menudo con ampollas o lesiones mucosas), el tratamiento con amiodarona debe discontinuarse inmediatamente.

Se debe realizar monitorización en todos los casos anteriores, durante y después de iniciado el tratamiento con amiodarona.

Interacciones medicamentosas (véase 4.5 Interacciones):

No se recomienda el uso concomitante de amiodarona con los siguientes medicamentos: betabloqueadores, antagonistas de los canales de calcio que disminuyan la frecuencia cardiaca (verapamilo, diltiazem), laxantes estimulantes que puedan producir hipocalcemia.

4.4.2 PRECAUCIONES**Aplica a administración intravenosa**

La vía intravenosa debe emplearse cuando sea necesaria una respuesta rápida. Únicamente debe utilizarse en una unidad de cuidados especiales para monitorización cardíaca y reanimación cardiopulmonar (control con ECG, presión arterial).

Para evitar las reacciones en el sitio de la inyección, cuando sea posible, la amiodarona IV debe ser administrada a través de una línea venosa central (véase 4.8 Reacciones adversas).

Debe tenerse precaución en caso de hipotensión, insuficiencia respiratoria severa y falla cardiaca severa o descompensada.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de amiodarona en pacientes pediátricos. Por lo tanto, su uso en pacientes pediátricos no se recomienda.

Las ampollas de amiodarona inyectable contienen alcohol bencílico (véase sección 2 Composición). Existen reportes de casos fatales de síndrome de jadeo (“gasping”) en neonatos (menores de un mes de edad) luego de la administración de soluciones intravenosas que contienen este preservante. Los síntomas incluyen inicio dramático del síndrome de jadeo, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular.

Anestesia (véase 4.5 Interacciones):

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

Antes de cirugía, el anestesiólogo debe ser informado que el paciente se encuentra recibiendo amiodarona.

Aplica a Tabletas

Ya que los efectos indeseables (véase sección 4.8) están usualmente relacionados con la dosis, debería administrarse la dosis de mantenimiento mínima efectiva.

Los pacientes deben ser instruidos acerca de evitar la exposición al sol y el uso de medidas protectoras durante la terapia (véase 4.8 Reacciones Adversas).

Monitoreo (véase 4.4.1 Advertencias y 4.8 Reacciones Adversas)

Antes de iniciar amiodarona se recomienda realizar ECG y medición de potasio sérico. Se recomienda monitorear transaminasas (véase 4.4.1 Advertencias) y ECG durante el tratamiento.

Además, como la amiodarona puede inducir hipotiroidismo o hipertiroidismo, particularmente en pacientes con antecedentes personales de trastornos tiroideos, se recomienda la vigilancia clínica y biológica (TSH ultrasensible) antes de iniciar la amiodarona. Dicha vigilancia debe realizarse durante el tratamiento, así como varios meses después de discontinuarlo. Cuando se sospeche disfunción tiroidea debe medirse el nivel sérico de TSH ultrasensible.

En particular, en el contexto de la administración crónica de medicamentos antiarrítmicos, han sido reportados casos de incremento en el umbral de desfibrilación ventricular y/o de estimulación de los marcapasos o de los dispositivos desfibrilador cardiovertor implantable, afectando potencialmente su eficacia. Por lo tanto, se recomienda una verificación repetida del funcionamiento del equipo, antes y durante el tratamiento con amiodarona.

Anormalidades tiroideas (véase 4.8 Reacciones Adversas):

La amiodarona contiene yodo y, por lo tanto, puede interferir con la captación de yodo radioactivo. Sin embargo, las pruebas de función tiroidea (T3 libre, T4 libre y TSH ultrasensible) permanecen interpretables. La amiodarona inhibe la conversión periférica de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3) y puede ocasionar cambios bioquímicos aislados (incremento del T4 libre sérico, con T3 libre ligeramente disminuido o aún normal) en pacientes clínicamente eutiroideos. En tales casos, no existe razón para discontinuar el tratamiento con amiodarona.

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

Se debe sospechar hipotiroidismo si los siguientes signos clínicos, usualmente leves, ocurren: aumento de peso, intolerancia al frío, reducción de la actividad, bradicardia excesiva. El diagnóstico se documenta por un claro incremento en la TSH ultrasensible sérica. El eutiroidismo se obtiene usualmente luego de uno a tres meses de la discontinuación del tratamiento. En situaciones que amenacen la vida, la terapia con amiodarona puede continuarse en combinación con L-tiroxina. La dosis de L-tiroxina debe ajustarse de acuerdo con los niveles de TSH.

Pacientes pediátricos: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de amiodarona en pacientes pediátricos. Por lo tanto, su uso en pacientes pediátricos no se recomienda.

Anestesia (véase 4.5 Interacciones y 4.8 Reacciones Adversas): Antes de la cirugía, el anestesiólogo debe ser informado que el paciente se encuentra recibiendo amiodarona.

Lactosa: el medicamento contiene lactosa monohidrato. No deben tomar este medicamento los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp ó problemas de absorción de glucosa o galactosa.

Trastornos electrolíticos: la hipocalcemia puede modificar los efectos de la Amiodarona e incrementar la prolongación del intervalo QT y el riesgo de torsades de pointes. Debe corregirse el déficit de potasio sérico antes de iniciar tratamiento con Amiodarona.

La amiodarona hace parte de los inhibidores débiles del CYP3A4, por lo que se debe tener precauciones en el metabolismo de ciertos medicamentos como lomitapide, antiretrovirales, etc.

4.5 INTERACCIÓN

4.5.1 INTERACCIONES FARMACODINAMICAS

Aplicable a vía oral (tabletas) y vía intravenosa (solución inyectable):

Drogas antiarrítmicas

Muchos antiarrítmicos son depresores del automatismo cardíaco, la conducción y la contractilidad. La combinación de antiarrítmicos de diferentes clases puede proporcionar un efecto terapéutico beneficioso, pero la mayoría de las veces es muy delicada y requiere una estrecha monitorización clínica y

control del ECG. La combinación de antiarrítmicos que dan torsades de pointes (amiodarona, disopiramida, quinidina, sotalol, etc.) está contraindicada.

No se recomienda la combinación de antiarrítmicos de la misma clase, excepto en casos excepcionales, debido al mayor riesgo de efectos adversos cardíacos.

La asociación con medicamentos que tienen propiedades inotrópicas negativas, bradicardizantes y / o lentas para la conducción auriculoventricular es delicada y requiere monitoreo clínico y control de ECG.

Medicamentos que pueden causar torsades de pointes

Este trastorno grave del ritmo cardíaco puede ser causado por una serie de medicamentos, antiarrítmicos o no. La hipopotasemia (cf. fármacos hipocalémicos) es un factor favorable, al igual que la bradicardia (cf. fármacos bradicardizantes) o un alargamiento preexistente del intervalo QT, congénito o adquirido.

Los fármacos en cuestión son en particular los antiarrítmicos de clase Ia y III, ciertos neurolépticos.

Para el dolasetrón, la eritromicina, la espiramicina y la vincamina, solo las formas administradas por vía intravenosa se ven afectadas por esta interacción.

El uso de un medicamento torsadogénico con otro medicamento torsadogénico generalmente está contraindicado.

Sin embargo, algunos de ellos, debido a su naturaleza inevitable, son una excepción a la regla y solo se desaniman con los torsadogénicos. Estos son metadona, antiparasitarios (halofantrina, lumefantrina, pentamidina) y neurolépticos.

Drogas bradicardizantes

Muchas drogas pueden causar bradicardia. Este es el caso en particular para los antiarrítmicos de clase Ia, los betabloqueantes, ciertos antiarrítmicos de clase III, ciertos antagonistas del calcio, digital, pilocarpina, anticolinesterasas, etc.

Efectos de la amiodarona en otras drogas

La amiodarona y / o su metabolito, la desetilamiodarona, inhibe CYP1A, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 y la glicoproteína P, y pueden aumentar la exposición de sus sustratos.

Debido a la larga duración de la acción de la amiodarona, estas interacciones pueden observarse durante varios meses después de suspender la amiodarona.

Efectos de otras drogas sobre la amiodarona

Los inhibidores de CYP3A4 y CYP2C8 pueden potencialmente inhibir el metabolismo de la amiodarona y aumentar su exposición.

Se recomienda evitar los inhibidores de CYP3A4 (p. Ej., Jugo de toronja y ciertos medicamentos) durante el tratamiento con amiodarona.

Asociaciones contraindicadas

- Medicamentos que probablemente den torsades de pointes (excepto antiparasitarios, neurolépticos y metadona; consulte las asociaciones desaconsejadas),
- Antiarrítmicos de clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida),
- Clase III de antiarrítmicos (dofetilida, ibutilida, sotalol),
- Otros fármacos como: arsénico (aplica con administración de Cordarone por vía oral), bepridil, cisaprida, citalopram (aplica con administración de Cordarone por vía oral), escitalopram (aplica con administración de Cordarone por vía oral), difemanil, dolasetrón IV, domperidona, dronedarona, eritromicina IV, levofloxacina (aplica con administración de Cordarone por vía oral), mequitazina (aplica con administración de Cordarone

por vía oral), mizolastina, moxifloxacina, prucaloprida (aplica con administración de Cordarone por vía oral), espiramicina IV, toremifeno (aplica con administración de Cordarone por vía oral), vincamina IV

Mayor riesgo de alteraciones del ritmo ventricular, especialmente torsades de pointes.

- Telaprevir

Automatismo y trastornos de la conducción cardíaca con riesgo de bradicardia excesiva.

- Cobicistat

Riesgo de aumento de los efectos indeseables de la amiodarona por la reducción de su metabolismo.

Asociaciones no recomendadas

- Sofosbuvir

Solo durante la terapia dual daclatasvir / sofosbuvir o ledipasvir / sofosbuvir:

Posiblemente bradicardia brutal, que puede tener consecuencias fatales.

Si no se puede evitar la combinación, cierre la monitorización clínica y el ECG, especialmente durante las primeras semanas de la terapia dual.

- Sustratos CYP3A4

La amiodarona, un inhibidor de CYP3A4, aumenta las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP3A4, lo que puede conducir a un posible aumento de su toxicidad.

- Ciclosporina

Aumento de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, al disminuir su metabolismo hepático, con riesgo de efectos nefrotóxicos.

Determinación de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, control de la función renal y ajuste de la dosis de ciclosporina durante el tratamiento con amiodarona.

- Diltiazem inyectable

Riesgo de bradicardia y bloqueo auriculoventricular.

Si no se puede evitar esta asociación, se debe continuar con la monitorización clínica y el ECG.

- Fingolimod

Potenciación de los efectos de bradicardia que pueden tener consecuencias fatales. Los betabloqueantes están en mayor riesgo porque evitan los mecanismos de compensación adrenérgicos.

Monitoreo clínico y ECG continuo durante 24 horas después de la primera dosis.

- Verapamilo inyectable

Riesgo de bradicardia y bloqueo auriculoventricular.

Si no se puede evitar esta asociación, se debe continuar con la monitorización clínica y el ECG.

- Antiparasitarios que pueden dar torsades de pointes (halofantrina, lumefantrina, pentamidina)

Mayor riesgo de alteraciones del ritmo ventricular, especialmente torsades de pointes.

Si es posible, suspenda uno de los dos tratamientos. Si no se puede evitar la asociación, control previo del QT y monitoreo de ECG monitoreado.

- Neurolépticos susceptibles de administrar torsades de pointes (amisulprida, clorpromazina, ciamemazina, droperidol, flupentixol, fluphenazina, haloperidol, levomepromazina, pimozida, pipamperona, pipotiazina, sertindol, sulpirida, sulfato, aztopride, sultopridato, sulfato de azufre, sulfato de azufre, sulfato de azufre)

Mayor riesgo de alteraciones del ritmo ventricular, especialmente torsades de pointes.

- Metadona

Mayor riesgo de alteraciones del ritmo ventricular, especialmente torsades de pointes.

- Fluoroquinolonas distintas de levofloxacina y moxifloxacina (combinaciones contraindicadas):

Mayor riesgo de alteraciones del ritmo ventricular, especialmente torsades de pointes.

- Estimulantes laxantes

Mayor riesgo de trastornos del ritmo ventricular, especialmente torsade de pointes (la hipocalcemia es un factor favorable).

Corrija cualquier hipocalcemia antes de administrar el producto y realice un seguimiento clínico, electrolítico y electrocardiográfico.

- Fidaxomicina

Aumento de las concentraciones plasmáticas de fidaxomicina.

- Sustratos de P-gp

La amiodarona es un inhibidor de la P-gp. La administración conjunta con sustratos de P-gp puede dar como resultado una mayor exposición.

- Digital

Depresión del automatismo (bradicardia excesiva) y trastornos de la conducción auriculoventricular.

Si se usa digoxina, aumenta la digoxinemia al disminuir el aclaramiento de digoxina.

Monitoreo clínico y ECG, y si es necesario, controlar la digoxinemia y ajustar la dosis de digoxina.

- Dabigatrán

Aumento de las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, con mayor riesgo de sangrado.

En la indicación posquirúrgica: monitorización clínica y adaptación de la dosis de dabigatrán si es necesario, sin superar los 150 mg / día.

- Sustratos CYP2C9

La amiodarona aumenta las concentraciones de sustratos de CYP2C9, como las antivitaminas K y la fenitoína.

- Antivitaminas K

Mayor efecto de la vitamina K y el riesgo de sangrado.

Monitoreo más frecuente de INR. Adaptación de la dosis de vitamina K durante el tratamiento con amiodarona y 8 días después de su interrupción.

- Fenitoína (y, por extrapolación, fosfenitoína)

Aumento de las concentraciones plasmáticas de fenitoína con signos de sobredosis, en particular neurológica (disminución del metabolismo hepático de la fenitoína).

Vigilancia clínica, control de las concentraciones plasmáticas de fenitoína y posible ajuste de su dosis.

- Sustratos CYP2D6

- La flecainida

La amiodarona aumenta las concentraciones plasmáticas de flecainida al inhibir el citocromo CYP2D6. La dosis de flecainida debe ajustarse.

- Sustratos CYP3A4

La amiodarona, un inhibidor de CYP3A4, aumenta las concentraciones plasmáticas de sustratos de este citocromo, lo que puede conducir a un posible aumento de su toxicidad.

- Las estatinas (simvastatina, atorvastatina, lovastatina)

El riesgo de toxicidad muscular (p. Ej., Rabdomiólisis) aumenta durante la administración concomitante de amiodarona con estatinas metabolizadas por CYP3A4. Se recomienda usar otra estatina no afectada por este tipo de interacción.

- Otras moléculas metabolizadas por CYP3A4 (lidocaína, tacrolimus, sildenafil, midazolam, dihidroergotamina, ergotamina, colchicina, triazolam)

La amiodarona, un inhibidor de CYP3A4, aumenta las concentraciones plasmáticas de estas moléculas, lo que puede conducir a un posible aumento de su toxicidad.

- Lidocaína

Riesgo de aumento de las concentraciones plasmáticas de lidocaína, con la posibilidad de efectos adversos neurológicos y cardíacos, por la reducción de su metabolismo hepático por amiodarona.

Monitoreo clínico, ECG y posiblemente control de las concentraciones plasmáticas de lidocaína. Si es necesario, ajuste de la dosis de lidocaína durante el tratamiento con amiodarona y después de su interrupción.

- Tacrolimus

Aumento de los niveles sanguíneos de tacrolimus al inhibir su metabolismo con amiodarona.

Determinación de las concentraciones sanguíneas de tacrolimus, monitorización de la función renal y ajuste de la dosis de tacrolimus durante la combinación y cuando se suspende la amiodarona.

- Betabloqueantes (excepto esmolol y sotalol)

Automatismo y trastornos de la conducción (supresión de mecanismos compensatorios simpáticos).

Monitoreo clínico y ECG.

- Betabloqueantes en la insuficiencia cardíaca (bisoprolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol)

Automatismo y trastornos de la conducción cardíaca con riesgo de bradicardia excesiva.

Mayor riesgo de alteraciones del ritmo ventricular, especialmente torsades de pointes. Monitoreo clínico regular y ECG.

- Esmolol

Trastornos de contractilidad, automatismo y conducción (supresión de mecanismos compensatorios simpáticos).

Monitoreo clínico y ECG

- Diltiazem

Riesgo de bradicardia o bloqueo auriculoventricular, especialmente en ancianos.

Monitoreo clínico y ECG.

- Verapamilo

Riesgo de bradicardia o bloqueo auriculoventricular, especialmente en ancianos. Monitoreo clínico y ECG.

- Ciertos macrólidos (azitromicina, claritromicina, roxitromicina)

Mayor riesgo de alteraciones del ritmo ventricular, especialmente torsades de pointes.

Seguimiento clínico y electrocardiográfico durante la asociación.

- Fármacos hipopotasémicos: diuréticos hipopotasémicos (solos o en combinación), anfotericina B (vía IV), glucocorticoides (vía general), tetracosactida

Mayor riesgo de trastornos del ritmo ventricular, especialmente torsade de pointes (la hipocalcemia es un factor favorable).

Corrija cualquier hipocalcemia antes de administrar el producto y realice un seguimiento clínico, electrolítico y electrocardiográfico.

- Bradicardizantes

Mayor riesgo de alteraciones del ritmo ventricular, especialmente torsades de pointes.

Monitoreo clínico y electrocardiográfico.

- Orlistat

Riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas de amiodarona y su metabolito activo.

Seguimiento clínico y, si es necesario, ECG.

- Tamsulosina

Riesgo de aumento de los efectos secundarios de la tamsulosina, al inhibir su metabolismo hepático.

Monitoreo clínico y ajuste de la dosis de tamsulosina durante el tratamiento con el inhibidor enzimático y después de su interrupción, si es necesario.

- Voriconazol

Mayor riesgo de alteraciones del ritmo ventricular, en particular torsades de pointes, por la posible disminución del metabolismo de la amiodarona.

Monitoreo clínico y ECG, y posible adaptación de la dosis de amiodarona.

Asociación a tener en cuenta**- Pilocarpina**

Riesgo de bradicardia excesiva (además de los efectos de bradicardia).

sanofi~aventis	Amiodarona
Información para prescribir	Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017

4.6 EMBARAZO

YLACTANCIA

Embarazo:

Debido a sus efectos sobre la glándula tiroidea fetal, amiodarona está contraindicada durante el embarazo, excepto, salvo alguna circunstancia excepcional, si los beneficios sobrepasan a los riesgos.

Lactancia:

Amiodarona se excreta en cantidades significativas en la leche materna y, por tanto, está contraindicada en madres lactando.

4.7 EFECTO SOBRE LA HABILIDAD DE CONDUCIR Y EL USO DE MAQUINARIA

De acuerdo con los datos de seguridad de amiodarona, no hay evidencia de que perjudique la habilidad de conducir vehículos u operar maquinaria.

4.8 REACCIONES ADVERSAS

La siguiente frecuencia de puntuación CIOMS es usada cuando aplique:

Muy Común ($\geq 10\%$), Común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), Poco Común ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), Raro (≥ 0.01 y $< 0.1\%$), Muy Raro ($< 0.01\%$). No conocido (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Aplica a administración Intravenosa

REACCION ADVERSA	FRECUENCIA
Desórdenes del Sistema linfático y sangre	
Neutropenia, agranulocitosis	No conocida
Desordenes cardíacos	
Bradycardia, generalmente moderada	Común

sanofi~aventis Información para prescribir	Amiodarona Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017	
Inicio o empeoramiento de arritmia, algunas veces seguido de paro cardíaco	Muy raro	
Marcada bradicardia, paro sinusal requiriendo discontinuar la amiodarona especialmente en pacientes con disfunción del nodo sinusal y /o en pacientes de edad avanzada	Muy raro	
Torsión de Puntas (Torsade de Pointes) (ver 4.4.1. Advertencias y 4.5.1 Interacciones)	No conocida	
Trastornos Endocrinos		
Hipertiroidismo	No conocida	
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)	Muy raro	
Trastornos Oculares		
Neuropatía óptica / neuritis que puede progresar a ceguera (Ver 5. Advertencias.	No conocida	
Trastornos Gastrointestinales		
Náuseas	Muy raro	
Pancreatitis, pancreatitis aguda	No conocida	
Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración		
Reacciones en el sitio de administración como son, dolor, eritema, edema, necrosis, extravasación, infiltración, inflamación, induración, tromboflebitis, flebitis, celulitis,	Común	
Trastornos Hepatobiliares		
Incremento aislado de transaminasas séricas, lo cual es usualmente moderado (1.5 a 3 veces el rango normal) al inicio de la terapia. Esto retorna a la normalidad con la reducción de la dosis o incluso de forma espontánea.	Muy raro	
Trastornos agudos del hígado, con altas transaminasas séricas y /o ictericia, incluyendo falla hepática, algunas veces fatal.	Muy raro	
Trastornos del Sistema Inmune		
Shock anafiláctico	Muy raro	
Edema angioneurótico (Edema Quinckes)	No conocida	

sanofi~aventis Información para prescribir	<p style="text-align: center;">Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
Trastornos del Tejido conectivo y musculoesquelético	
Dolor de espalda	No conocida
Trastornos del sistema nervioso	
Hipertensión intracraneal benigna (pseudo tumor cerebral), dolor de cabeza.	Muy raro
Trastornos psiquiátricos	
Confusión, delirio, alucinaciones	No conocida
Trastornos del sistema reproductivo y del seno	
Decrecimiento de la libido	No conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Pneumonitis intersticial ó fibrosis, algunas veces fatal. Ver 5. Advertencias.	Muy raro
Complicaciones respiratorias severas (síndrome de sufrimiento respiratorio agudo del adulto),	Muy raro
Broncoespasmo y/o apnea en caso de falla respiratoria severa y especialmente en pacientes asmáticos.	Muy raro
Trastornos en tejido subcutáneo y piel	
Sudoración	Muy raro
Eczema, urticaria, reacciones severas en la piel, algunas veces fatales, incluyendo Necrólisis Epidérmica Tóxica / Síndrome de Stevens Johnson, Dermatitis Bullosa y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos.	No conocida
Trastornos vasculares	
Disminución en la presión arterial, usualmente moderada a transitoria. Se han reportado casos de hipotensión severa o colapso posterior a una sobredosis o a una inyección muy rápida.	Común
Sofocos	Muy raro
<i>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procesales</i>	

sanofi~aventis Información para prescribir	<p style="text-align: center;">Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
Disfunción del injerto primario después del trasplante cardíaco (ver Sección 5)	Desconocida

Toxicidad cardíaca, pulmonar, hepática de forma frecuente, relacionada con la dosis.

Aplica a Tabletas:

REACCION ADVERSA	FRECUENCIA
Desórdenes del Sistema linfático y sangre	
Anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia	Muy raro
Neutropenia, agranulocitosis	No conocida
Desordenes cardíacos	
Bradicardia, generalmente moderada y relacionada con la dosis	Común
Inicio o empeoramiento de arritmia, algunas veces seguido de paro cardíaco	Poco común
Trastornos de la conducción (bloqueo sinoatrial, bloqueo AV de varios grados)	Poco común
Bradicardia marcada, ó paro sinusal en pacientes con disfunción del nodo sinusal y/o en pacientes de edad avanzada	Muy raro
Torsión de Puntas (Torsade de Pointes). Ver 4.4.1 Advertencias y 4.5.1 Interacciones Farmacodinámicas	No conocida
Trastornos Endocrinos	
Hipotiroidismo	Común

sanofi~aventis Información para prescribir	Amiodarona Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017	
Hipertiroidismo algunas veces fatal	Común	
Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH)	Muy raro	
Trastornos oculares		
<p>Microdepósitos corneales usualmente limitado al área bajo la pupila. Pueden ser asociados con halos de colores con luces deslumbrantes ó visión borrosa.</p> <p>Microdepósitos corneales que consisten en depósitos de lípidos complejos y son reversibles después de discontinuarse el tratamiento.</p>	Muy común	
Neuropatía óptica / neuritis que puede progresar a ceguera	Muy raro	
Trastornos Gastrointestinales		
Trastornos gastrointestinales benignos (náuseas, vómito, disgeusia) usualmente ocurren con dosis de carga y se resuelven con reducción de la dosis.	Muy común	
Pancreatitis , pancreatitis aguda, boca seca, constipación	No conocida	
Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración		
Granuloma, incluyendo granuloma de médula ósea	No conocida	
Trastornos Hepatobiliares		
Incremento aislado de transaminasas séricas, lo cual es usualmente moderado (1.5 a 3 veces el rango normal) y ocurre al inicio de la terapia. Retorna a la normalidad con la reducción de la dosis o incluso de forma espontánea.	Muy común	

sanofi~aventis Información para prescribir	Amiodarona Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017	
Trastornos hepáticos agudos, con elevación de transaminasas séricas y /o ictericia, incluyendo falla hepática, algunas veces fatal.	Común	
Enfermedad hepática crónica (hepatitis pseudoalcohólica, cirrosis), algunas veces fatal	Muy raro	
Trastornos del Sistema Inmune		
Edema angioneurótico (Edema Quinckes)	No conocida	
Reacciones incluyendo shock anafiláctico/ anafilactoide	Muy rara	
Exámenes de laboratorio		
Incremento de creatinina sérica	Muy raro	
Trastornos de la Nutrición y del metabolismo		
Disminución del apetito	No conocida	
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético		
Síndrome de Lupus	No conocida	
Trastornos del sistema nervioso		
Temblor extrapiramidal, pesadillas, desordenes del sueño	Común	
Neuropatía periférica sensorial y motora y /o miopatía, usualmente reversible con la discontinuación del medicamento. Ver sección Advertencias.	Poco común	
Ataxia cerebelosa, hipertensión intracraneal benigna (pseudo tumor cerebral), dolor de cabeza	Muy raro	

sanofi~aventis Información para prescribir	<p style="text-align: center;">Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>	
Parkinsonismo, parosmia	No conocida	
Trastornos Psiquiátricos		
Estado de confusión, delirio, alucinación	No conocida	
Trastornos del sistema reproductivo y del seno		
Epididimitis, impotencia	Muy raro	
Disminución de la libido	No conocida	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Toxicidad pulmonar (alveolar/ neumonitis intersticial ó fibrosis,	Común	

sanofi~aventis Información para prescribir	Amiodarona Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017
---	---

pleuritis, bronquiolitis, neumonía obliterante /BOOP), algunas veces fatal.	
Hemorragia pulmonar	No conocida
Broncoespasmo en pacientes con falla respiratoria severa y especialmente en pacientes asmáticos. Síndrome de angustia respiratoria aguda en el adulto, algunas veces fatal, generalmente después de la cirugía (posible interacción con altas concentraciones de oxígeno).	Muy raro
Trastornos en tejido subcutáneo y piel	
Fotosensibilidad	Muy común
Pigmentaciones grises ó azuladas en la piel en caso de tratamiento prolongado con dosis diarias altas, éstas pigmentaciones desaparecen lentamente después de que se descontinúe el tratamiento.	Común
Eritema durante el curso de radioterapia, erupciones de la piel, usualmente no específicas, dermatitis exfoliativa, alopecia.	Muy raro
Eczema, urticaria, reacciones severas de la piel algunas veces fatal, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica / Síndrome de Stevens Johnson, dermatitis bullosa y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.	No conocida
Desórdenes Vasculares	
Vasculitis	Muy raro

4.9 SOBREDOSIFICACIÓN

4.9.1. Signos y síntomas

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

No existe información disponible acerca de sobredosificación con amiodarona intravenosa.

No se dispone de mucha información acerca de sobredosificación aguda con amiodarona oral. Se han informado unos pocos casos de bradicardia sinusal, bloqueo cardiaco, taquicardia ventricular, “*torsade de pointes*”, falla circulatoria y daño hepático.

4.9.2 Manejo

El tratamiento debe ser sintomático. Ni la amiodarona ni sus metabolitos son eliminados durante la diálisis.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

- Prolongación de la fase 3 del potencial de acción debido principalmente a una disminución en la corriente del potasio (clase III de la clasificación de Vaughan Williams); esta prolongación no se relaciona con la frecuencia cardiaca.
- Reducción del automatismo sinusal que lleva a bradicardia y que no responde a la administración de atropina.
- Efecto adrenofrenador alfa y beta.
- Enlentecimiento de la conducción sinoauricular, auricular y nodal tanto más marcada cuanto más rápido es el ritmo.
- Ningún cambio en la conducción intraventricular.
- Aumento del periodo refractario y disminución de la excitabilidad miocárdica a nivel auricular, nodal y ventricular.
- Enlentecimiento de la conducción y prolongación de los periodos refractarios en vías accesorias auriculoventriculares.

Por otra parte, teniendo en cuenta el uso de amiodarona en resucitación cardiopulmonar :

La seguridad y eficacia de la amiodarona IV en pacientes con paro cardiaco fuera del hospital debido a fibrilación ventricular resistente al choque (desfibrilador) han sido evaluadas en dos estudios doble-ciegos: el estudio ARREST (una comparación de amiodarona con placebo), y el estudio ALIVE (una comparación de amiodarona con

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

lidocaína). El desenlace primario de los dos estudios fue supervivencia hasta la admisión al hospital. En el estudio ARREST, 504 pacientes con paro cardíaco fuera del hospital resultante de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso resistente a tres o más impulsos de desfibrilación y epinefrina, fueron asignados aleatoriamente a amiodarona 300 mg diluida en 20 mL de dextrosa al 5% inyectada rápidamente en una vena periférica (246 pacientes) o a placebo (258 pacientes). De los 197 pacientes (39%) que sobrevivieron para ser admitidos al hospital, la amiodarona aumentó significativamente las probabilidades de ser reanimado y admitido al hospital: 44% en el grupo de amiodarona frente a 34% en el grupo de placebo respectivamente [p = 0,031. Después de hecho el ajuste para otros predictores independientes del desenlace, la razón de momio ajustada para la supervivencia hasta la admisión al hospital en el grupo de amiodarona comparada con el grupo de placebo fue de 1,6 (intervalo de confianza del 95%, 1,1 a 2,4; p = 0,02).

Más pacientes del grupo de amiodarona que del grupo de placebo habían presentado hipotensión (59% frente a 25%, p = 0,04) o bradicardia (41% frente a 25%, p = 0,004).

En el estudio ALIVE, 347 pacientes con fibrilación ventricular resistente a tres impulsos de desfibrilación, epinefrina, y un impulso adicional de desfibrilación, o con recurrencia de la fibrilación ventricular después de desfibrilación inicialmente exitosa, fueron asignados aleatoriamente a recibir amiodarona (5 mg por kilogramo de peso corporal estimado diluida en 30 mL de dextrosa al 5%) y placebo idéntico a lidocaína, o lidocaína (1,5 mg por kilogramo a una concentración de 10 mg por mililitro) y placebo idéntico a amiodarona que contenía el mismo diluyente (polisorbato 80). De los 347 pacientes reclutados, los de amiodarona experimentaron un aumento significativamente de las probabilidades de ser reanimados y admitidos al hospital: 22,8% en el grupo de amiodarona (41 pacientes de 180) y 12% en el grupo de lidocaína (20 pacientes de 167) [p = 0,0091. Después de hecho el ajuste de otros factores que pueden influenciar la probabilidad de supervivencia, la razón de momio ajustada para la supervivencia hasta la admisión al hospital en receptores de amiodarona comparados con receptores de lidocaína fue de 2,49 (intervalo de confianza del 95%, 1,28 a 4,85; p=0,007).

No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en las proporciones de pacientes que necesitaron tratamiento para la bradicardia con atropina o tratamiento presor con dopamina o en las proporciones de los pacientes que recibieron lidocaína a rótulo abierto.

La proporción de pacientes en quienes sobrevino asistolia después del impulso de

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

desfibrilación luego de la administración del medicamento inicial del estudio fue significativamente más alto en el grupo de lidocaína (28,9%) que en el grupo de amiodarona (18,4%), $p = 0,04$.

5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Amiodarona es metabolizada prioritariamente por la CYP3A4 y también por la CYP2C8. Amiodarona y su metabolito, desetilamiodarona, exhibe un potencial *in vitro* para inhibir la CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 y 2C8. Amiodarona y desetilamiodarona tienen también potencial para inhibir algunos transportadores como la P-gp y el transportador catión orgánico (OCT2). (Un estudio mostró un incremento del 1.1% en la concentración de creatinina (un sustrato de OCT 2) Información *In vivo* describe las interacciones con amiodarona sobre CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 y sobre sustratos de la P-gp. Por vía oral, la amiodarona es absorbida en forma lenta y variable. Tiene una distribución de volumen amplia y variable, debido a su acumulación extensa en varios tejidos (adiposo, órganos altamente perfundidos como: hígado, pulmón y bazo).

Su biodisponibilidad oral varía entre 30 y 80% de acuerdo con cada paciente. Luego de la administración, las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 3 a 7 horas. Los efectos terapéuticos son usualmente obtenidos luego de una semana, dependiendo de la dosis de carga.

La amiodarona tiene una vida media larga y demuestra una variabilidad individual considerable (de 20 a 100 días). Durante los primeros días, el medicamento se acumula en casi todos los tejidos, especialmente el tejido adiposo. Su eliminación ocurre después de varios días y la concentración plasmática estable se alcanza entre uno y varios meses, dependiendo individualmente de cada paciente.

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

Debido a las características anteriormente mencionadas, deben emplearse dosis de carga para obtener rápidamente los niveles séricos necesarios y de esta forma, ejercer su efecto terapéutico.

Cada 200 mg de amiodarona contienen 75 mg de yodo de lo que se estima que se libera 6 mg en forma libre. La amiodarona se elimina principalmente por la bilis y las heces. La excreción renal es nula.

La no excreción renal permite dosis estándar para pacientes con falla renal. Luego de suspender el tratamiento, la eliminación continúa por varios meses. Se debe tomar en cuenta la persistencia de efectos farmacodinámicos de 10 días a un mes.

6. DATOS DE SEGURIDAD NO CLINICOS

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, la amiodarona causó un aumento de los tumores foliculares de la glándula tiroides (adenomas y/o carcinomas) en ambos sexos con exposiciones clínicamente relevantes. Dado que los hallazgos de mutagenicidad fueron negativos, se propone un mecanismo epigenético y no genotóxico para este tipo de inducción tumoral.

En el ratón no se observaron carcinomas, pero sí una hiperplasia folicular de la tiroides dosis- dependiente fue observada. Estos efectos sobre la glándula tiroides en ratas y ratones muy probablemente se deben a efectos de la amiodarona sobre la síntesis y / o liberación y entrega de las hormonas de la glándula tiroidea. Se considera de baja relevancia estos hallazgos.

7. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

7.1 INCOMPATIBILIDADES

El uso de equipos médicos ó dispositivos médicos que contengan plastificantes como el DEHP (di-2-etilhexil-ftalato) en presencia de amiodarona puede ocasionar lixiviación del DEHP. Para minimizar la exposición del paciente al DEHP, la dilución final de amiodarona para infusión puede ser administrada preferiblemente a través de equipos que no contengan DEHP.

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

7.2 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y TIEMPO DE VIDA UTIL Cordarone®

inyectable debe ser almacenado a temperatura inferior a 25°C y protegido de la luz.

Tiempo de vida útil: 2 años.

Cordarone® Comprimidos debe ser almacenado a temperatura inferior a 30°C y protegido de la luz.

Tiempo de vida útil: 3 años

7.3 PRESENTACIONES

Cordarone® Inyectable: Caja x 6 Ampollas de 3 mL.

Cordarone Tabletas: Caja x 10, x 30, x 60 tabletas en Blíster PVC/Aluminio.

7.4 PREPARACION Y MANEJO:

A causa de las características farmacéuticas, no deben usarse concentraciones inferiores a 600 mg/litro. Para la dilución, únicamente debe usarse dextrosa en solución al 5%.

No mezclar con otras preparaciones en la solución para infusión.

7.5 REGISTRO SANITARIO :

Cordarone® Inyectable: INVIMA 2015M-007030-R3

Cordarone 200mg Tabletas: INVIMA 2015M-007029-R3

MEDICAMENTO DE PRESCRIPCION MÉDICA

- Cordarone 200 mg comprimidos rompibles. ANSM. Tomado de: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64408662&typedoc=R> el 15/12/2019
- CORDARONE 150 mg / 3ml solución inyectable en ampolla (IV) ANSM. Tomado de: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62305927&typedoc=R> el 15/12/2019

Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Diciembre de 2019

Cordarone[®]

Perú / **tabletas 200 mg**



FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trangorex 200 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Amiodarona clorhidrato: 200 mg.

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido contiene 71 mg de lactosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos blancos, redondos y biselados, ranurados por una cara y lisos por la otra. En la cara ranurada aparece grabado "200".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de las arritmias graves citadas a continuación, cuando no respondan a otros antiarrítmicos o cuando los fármacos alternativos no se toleren:

- Taquiarritmias asociadas con el síndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Prevención de la recidiva de la fibrilación y "flutter" auricular.
- Todos los tipos de taquiarritmias de naturaleza paroxística incluyendo: taquicardias supraventricular, nodal y ventricular, fibrilación ventricular.

La vía oral se utilizará para el tratamiento prolongado y la estabilización inicial.

4.2. Posología y forma de administración

- Tratamiento inicial de estabilización: comenzar con 3 comprimidos (600 mg)/día durante 8-10 días. En ciertos casos la dosis de ataque puede ser superior 4-5 comprimidos (1000 mg) /día.
- Tratamiento de mantenimiento: después del tratamiento inicial, la dosificación debe reducirse en función de la respuesta de cada paciente, a dosis que se encuentren entre ½ comprimido (100 mg)/día y 2 comprimidos (400 mg)/día.

Ya que amiodarona posee una vida media prolongada, el tratamiento puede ser administrado a días alternos o bien se aconseja realizar periodos de descanso (2 días a la semana).

Los ensayos clínicos no han evaluado la respuesta de amiodarona en pacientes ancianos. Sin embargo la experiencia clínica no muestra respuestas diferentes entre pacientes ancianos y jóvenes. En general se recomienda comenzar con la dosis más baja teniendo en cuenta la función cardiaca, renal y hepática del paciente, así como cualquier otra enfermedad o medicación concomitante.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amiodarona en niños. En las secciones 5.1 y 5.2 se incluyen los datos disponibles actualizados.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al yodo o a la amiodarona o a cualquiera de los excipientes.
- Bradicardia sinusal, bloqueo sino-auricular, enfermedad del nódulo sinusal (riesgo de paro sinusal), trastorno de la conducción auriculo-ventricular grave, a menos de que un marcapasos sea implementado.
- Disfunción tiroidea.
- Asociación con fármacos que puedan inducir *torsade de pointes* (ver sección 4.5).
- **Embarazo**, excepto en circunstancias excepcionales (ver sección 4.6).
- **Lactancia**, (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos cardíacos (ver sección 4.8):

- La acción farmacológica de la amiodarona induce cambios del electrocardiograma tales como la prolongación del intervalo QT (relacionada con una repolarización prolongada) con posible formación de ondas U; sin embargo estos cambios no reflejan toxicidad.
- En pacientes de edad avanzada, la frecuencia cardíaca puede disminuir de manera marcada.
- El tratamiento debe ser interrumpido en caso de inicio de bloqueo cardíaco (bloqueo aurículoventricular de 2º o 3º grado, bloqueo sinoauricular o bifascicular).

Como consecuencia de los efectos proarritmogénicos de la amiodarona se han notificado nuevas arritmias o episodios de empeoramiento de las arritmias tratadas, con desenlace mortal en algunos casos. En estos casos se debe valorar la necesidad de retirada del tratamiento con amiodarona. Asimismo, es importante, aunque difícil, diferenciar la falta de eficacia del medicamento, de un efecto proaritmico, esté o no asociado con el empeoramiento de la condición cardíaca. Se notifican más raramente los efectos proaritmicos con amiodarona que con otros antiarrítmicos y generalmente ocurren en el contexto de factores que prolongan el intervalo QT como interacciones medicamentosas y/o trastornos electrolíticos (ver sección 4.5 y 4.8). A pesar de la prolongación del intervalo QT, amiodarona muestra una baja actividad torsadogénica.

Bradicardia grave y bloqueo cardíaco:

Se han observado casos potencialmente mortales de bradicardia y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofobuvir en combinación con amiodarona.

Por lo general, la bradicardia se ha producido en cuestión de horas o días tras el inicio del tratamiento frente al VHC, pero se han observado casos posteriores, en su mayoría hasta 2 semanas después.

La amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman un tratamiento que contiene sofobuvir cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda que los pacientes se sometan a monitorización cardíaca en un centro hospitalario durante las primeras 48 horas de la administración concomitante, después de lo cual se debe realizar un seguimiento ambulatorio o una autovigilancia de la frecuencia cardíaca diariamente durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe realizar monitorización cardíaca tal como se ha descrito anteriormente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar con un tratamiento que contiene sofobuvir.

A todos los pacientes que reciben amiodarona de forma concomitante con un tratamiento que contiene sofosbuvir, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardiaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Disfunción primaria del injerto (DPI) post trasplante cardíaco

En estudios retrospectivos, el uso de amiodarona en el receptor de trasplante antes del trasplante de corazón se ha asociado con un mayor riesgo de disfunción primaria del injerto (DPI).

La DPI es una complicación amenazante para la vida del trasplante de corazón que se presenta como una disfunción ventricular izquierda, disfunción ventricular derecha o disfunción biventricular que ocurre dentro de las primeras 24 horas de la cirugía de trasplante para la cual no hay una causa secundaria identificable (ver sección 4.8). La DPI grave puede ser irreversible.

Para los pacientes que están en la lista de espera de trasplante de corazón, se debe considerar el uso de un medicamento antiarrítmico alternativo con la máxima antelación posible antes del trasplante.

Hipertiroidismo (ver sección 4.8):

- Durante el tratamiento con amiodarona puede producirse hipertiroidismo, incluso hasta varios meses después de suspender el tratamiento. Síntomas clínicos generalmente leves, tales como pérdida de peso, aparición de arritmia, angina, insuficiencia cardiaca congestiva, deben alertar al médico. El claro descenso de los valores de TSH ultrasensible (TSH_{us}) en suero confirman el diagnóstico. En este caso debe suspenderse amiodarona. La función tiroidea normalmente se recupera en pocos meses después de suspender el tratamiento. La recuperación clínica precede la normalización de los análisis de la función tiroidea. Los casos graves, con presentación clínica de tirotoxicosis, algunas veces mortales, requieren tratamiento de emergencia. El tratamiento debe ajustarse individualmente: medicamentos anti tiroides (que no siempre pueden ser efectivos), tratamiento con corticosteroides, beta-bloqueantes.
- Amiodarona inhibe la conversión periférica de tiroxina (T₄) a triyodotironina (T₃) y puede provocar cambios bioquímicos aislados (aumento de T₄ libre sérica con T₃ libre, ligeramente disminuida o incluso normal) en pacientes eutiroides. En estos casos, no se requiere suspender el tratamiento con amiodarona.
- Debe sospecharse hipotiroidismo si aparecen los siguientes signos clínicos, generalmente leves: aumento de peso, intolerancia al frío, disminución de la actividad, bradicardia excesiva. El diagnóstico se confirma por un claro incremento de TSH_{us} sérico. Generalmente, se consigue eutiroidismo 1 o 3 meses después de la retirada del tratamiento. En caso de situaciones amenazantes para la vida, el tratamiento con amiodarona puede continuarse en combinación con L-tiroxina. La dosis de L-tiroxina se ajusta de acuerdo con los niveles de TSH.

Trastornos pulmonares (ver sección 4.8):

El inicio de disnea o tos no productiva puede estar relacionado con toxicidad pulmonar como neumonitis intersticial.

En muy raras ocasiones se han notificado casos de neumonitis intersticial con amiodarona intravenosa. En pacientes que desarrollan disnea de esfuerzo aislada o asociada con un deterioro del estado de salud (fatiga, pérdida de peso, fiebre), se debe practicar una radiografía de tórax. Se debe re-evaluar el tratamiento con amiodarona dado que la neumonitis intersticial es generalmente reversible después de la retirada temprana de amiodarona (los signos clínicos suelen resolverse en 3 ó 4 semanas, seguido de una lenta mejoría radiológica y de la función pulmonar en varios meses., debiéndose considerar una terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

Se han observado casos muy raros de complicaciones respiratorias graves, algunas veces mortales, generalmente en el periodo inmediato posterior a cirugía (síndrome de sufrimiento respiratorio agudo del adulto); puede estar implicada una posible interacción con una alta concentración de oxígeno (ver sección 4.5 y sección 4.8).

Trastornos hepáticos (ver sección 4.8):

- Tan pronto como se inicie el tratamiento con amiodarona y regularmente durante éste, se recomienda una monitorización estrecha de las pruebas de función hepática (transaminasas).
- Durante la administración oral o intravenosa y en las primeras 24 horas tras la administración de amiodarona IV, pueden aparecer alteraciones hepáticas agudas (incluyendo insuficiencia hepatocelular grave o insuficiencia hepática, a veces mortal) y trastornos hepáticos crónicos. Debido a esto, se debe reducir la dosis de amiodarona o interrumpir el tratamiento si el aumento de las transaminasas excede tres veces el nivel normal.
- Los signos clínicos y biológicos de alteraciones hepáticas crónicas debidos a la administración oral de amiodarona pueden ser mínimos (hepatomegalia, transaminasas aumentadas hasta 5 veces por encima de los valores normales) y reversibles tras la interrupción del tratamiento, aún y así, se han detectado algunos casos de desenlace mortal.

Trastornos neuromusculares (ver sección 4.8):

- Amiodarona puede inducir neuropatía sensorimotora periférica y/o miopatía. La recuperación, por lo general, ocurre en el transcurso de los meses que siguen a la retirada de amiodarona, pero puede darse el caso de no ser totalmente completa.

Trastornos oculares (ver sección 4.8):

- Debe practicarse rápidamente un examen oftalmológico completo, incluyendo fundoscopia en caso de aparecer visión borrosa o disminución de la visión. En caso de aparición de neuropatía óptica y/o neuritis óptica, debe cesar el tratamiento con amiodarona debido a la posible progresión a ceguera.

Reacciones bullosas graves:

Reacciones cutáneas amenazantes para la vida o incluso mortales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 4.8). Si aparecen con amiodarona síntomas o signos de SSJ, NET (por ej. erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Interacciones farmacológicas (ver sección 4.5):

- No se recomienda el uso concomitante de amiodarona con los siguientes fármacos: beta-bloqueantes, inhibidores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardiaca (verapamilo, diltiazem), laxantes estimulantes que puedan causar hipocaliemia.

Considerando que las reacciones adversas (ver sección 4.8) están normalmente relacionadas con la dosis, se debe administrar la dosis mínima eficaz de mantenimiento.

Monitorización (ver secciones 4.4. y 4.8):

- Antes de iniciar el tratamiento se recomienda realizar una exploración clínica completa, determinación de la función tiroidea, enzimas hepáticas (ver trastornos hepatobiliares en esta misma sección), niveles séricos de potasio; una radiografía de tórax y un ECG.

-Además como amiodarona puede producir tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo, sobre todo en pacientes con antecedentes de trastornos tiroideos, se recomienda realizar monitorización clínica y biológica (TSHus) antes de iniciar el tratamiento.

-Una vez iniciado el tratamiento se recomienda controlar la función tiroidea y la hepática cada 6 meses. Asimismo, se realizarán pruebas de función pulmonar, radiografía de tórax, ECG o revisión oftalmológica si aparece sintomatología o hay un empeoramiento.

-La monitorización de la función tiroidea debe realizarse durante el tratamiento y durante varios meses después de la interrupción del tratamiento con amiodarona. Si se sospecha alguna disfunción tiroidea deberían determinarse las concentraciones plasmáticas de TSHus.

-En particular, en el contexto de la administración crónica de medicamentos antiarrítmicos, se han notificado casos de aumento de desfibrilación ventricular y/o del umbral del ritmo del marcapasos o desfibrilador cardioversor implantable, afectando potencialmente su eficacia. Por tanto, se recomienda que se compruebe de forma repetida la funcionalidad del aparato antes y durante el tratamiento con amiodarona.

Pacientes pediátricos:

- No se ha establecido la seguridad y eficacia de amiodarona en pacientes pediátricos. Por tanto no se recomienda la administración en pacientes pediátricos.

Anestesia (ver secciones 4.5 y 4.8):

- Antes de una intervención quirúrgica, debe advertirse al anestesista que el paciente está tomando amiodarona.

Fotosensibilidad (ver sección 4.8):

- Debe advertirse a los pacientes en tratamiento que eviten la exposición solar y que adopten medidas protectoras.

Trastornos electrolíticos (ver sección 4.8):

- La hipocaliemia puede modificar los efectos de la amiodarona e incrementar la prolongación del intervalo QT y el riesgo de *torsades de pointes*. Debe corregirse el déficit de potasio sérico antes de iniciar un tratamiento con amiodarona.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

• Medicamentos que inducen *torsades de pointes* o prolongación del intervalo QT

- *Medicamentos que inducen torsades de pointes (ver sección 4.3):*

Está contraindicado el tratamiento asociado a medicamentos que pueden inducir *torsades de pointes*:

- Fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida), sotalol, bepridil.
- Fármacos no antiarrítmicos como vincamina, algunos fármacos neurolépticos (clorpromazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina, haloperidol, amisulprida, sulpirida, tiaprida, pimozida), cisaprida, eritromicina intravenosa, pentamidina (cuando se administra por vía parenteral) ya que hay mayor riesgo de "torsades de pointes" potencialmente mortales debido a que estos fármacos presentan un efecto arritmogénico y/o inhibir la actividad del CYP3A4 incrementan los niveles plasmáticos de amiodarona.

- *Medicamentos que prolongan el intervalo QT:*

La administración de amiodarona junto con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT debe basarse en una cuidadosa evaluación de los riesgos potenciales y los beneficios para cada paciente, ya que el riesgo de *torsades de pointes* puede incrementarse (ver sección 4.5) y los pacientes deben monitorizarse debido a la prolongación del intervalo QT.

Deben evitarse las fluoroquinolonas en pacientes en tratamiento con amiodarona.

- **Medicamentos que reducen el ritmo cardiaco o producen trastornos en la automotilidad o en la conducción**

No se recomienda el tratamiento con los siguientes fármacos:

- El uso de amiodarona con otros antiarrítmicos o fármacos con potencial arritmogénico (fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, terfenadina) puede incrementar la incidencia de arritmias cardíacas y deben evitarse.
- Beta-bloqueantes e inhibidores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (verapamilo, diltiazem): posibilidad de alteraciones del automatismo (bradicardia excesiva) y de la conducción.
- Interacciones de otros medicamentos con amiodarona (ver sección 4.4)
La administración concomitante de amiodarona con pautas posológicas que contengan sofosbuvir puede dar lugar a bradicardia sintomática grave.

Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda monitorización cardíaca (ver sección 4.4).

- **Agentes que pueden inducir hipopotasemia**

No se recomienda la terapia combinada con los siguientes medicamentos.

- Laxantes estimulantes que pueden causar hipopotasemia y por tanto, aumentar el riesgo de *torsades de pointes*; se aconseja utilizar otro tipo de laxantes.

Asociaciones con amiodarona que deben usarse con precaución

- Diuréticos hipopotasémicos solos o asociados.
- Corticosteroides sistémicos (glucocorticoides, mineralocorticoides), tetracosactida.
- Amfotericina B (vía intravenosa).

Es necesario prevenir la hipopotasemia (y corregirla): se debe monitorizar el intervalo QT y, en caso de *torsades de pointes*, no se deben administrar antiarrítmicos (colocar un marcapasos ventricular y puede administrarse sulfato de magnesio por vía intravenosa).

- **Anestesia general** (ver secciones 4.4. y 4.8):

Se han notificado complicaciones potencialmente graves en pacientes sometidos a anestesia general: bradicardia que no responde a atropina, hipotensión, alteraciones de la conducción, disminución del gasto cardíaco.

Muy raramente, se han observado casos de complicaciones respiratorias graves, algunas veces mortal, generalmente en el periodo inmediatamente posterior a cirugía (síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto); puede estar implicada una posible interacción con una alta concentración de oxígeno.

EFFECTOS DE TRANGOREX SOBRE OTROS MEDICAMENTOS

Amiodarona y/o su metabolito desetilamiodarona inhiben los CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 y CYP2D6 y la P-glicoproteína y pueden aumentar los niveles plasmáticos de sus sustratos.

Debido a la larga vida media de amiodarona, pueden observarse interacciones durante varios meses después de interrumpir el tratamiento con amiodarona.

- **Sustratos Gp-P**

Amiodarona es un inhibidor de la Gp-P. Se espera que la administración con sustratos de la Gp-P incremente los niveles plasmáticos de éstos.

- Digitálicos:

Puede ocurrir alteración del automatismo (bradicardia excesiva) y de la conducción aurículo-ventricular (por acción sinérgica); además es posible que se produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina por disminución de su aclaramiento.

Es necesario realizar una monitorización del ECG, y de los niveles plasmáticos de digoxina, y los pacientes deben ser observados para detectar signos clínicos de toxicidad digitálica. Puede ser necesario ajustar la posología de los digitálicos.

- Dabigatran:

Se debe tener precaución cuando amiodarona se administre con dabigatran debido al riesgo de hemorragia. Puede ser necesario ajustar la posología de dabigatran según su Ficha Técnica.

• **Sustratos del CYP2C9**

Amiodarona aumenta las concentraciones de los sustratos del CYP 2C9 como la warfarina o fenitoína por inhibición del citocromo P450 2C9.

- Warfarina:

La combinación de warfarina con amiodarona puede potenciar el efecto de los anticoagulantes orales y por tanto aumentar el riesgo de hemorragia. Es necesaria una monitorización más frecuente de los niveles de protrombina (INR) y un ajuste de las dosis orales de los anticoagulantes durante y después del tratamiento con amiodarona.

- Fenitoína:

La combinación de fenitoína con amiodarona puede, conducir a una sobredosis de fenitoína, dando lugar a signos neurológicos. Debe realizarse una monitorización clínica y se debe reducir la dosis de fenitoína tan pronto como aparezcan signos de sobredosis; se deben determinar los niveles plasmáticos de fenitoína.

• **Sustratos del CYP2D6**

- Flecainida:

Amiodarona aumenta las concentraciones plasmáticas de flecainida por inhibición del citocromo CYP 2D6. En consecuencia se debe ajustar la posología de flecainida.

- Sustratos del CYP P 450 3A4:

Cuando estos fármacos son administrados conjuntamente con amiodarona, un inhibidor del citocromo CYP 3A4, se puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos, lo que podría conllevar a un posible incremento de su toxicidad:

- Ciclosporina: su combinación con amiodarona puede producir un incremento de los niveles plasmáticos de ciclosporina, debiéndose ajustar la dosificación.

- Fentanilo: su combinación con amiodarona puede aumentar los efectos farmacológicos del fentanilo e incrementar el riesgo de su toxicidad.

- Estatinas: el riesgo de toxicidad muscular (por ej. rabdomiólisis) aumenta con la administración conjunta de amiodarona con estatinas metabolizadas por el citocromo CYP 3A 4 como la simvastatina, atorvastatina y lovastatina.

Se recomienda el uso de una estatina no metabolizada por el citocromo CYP 3A4 cuando se administre conjuntamente con amiodarona.

- Otros medicamentos metabolizados por CYP 3A4: lidocaína, sirolimus, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihidroergotamina, ergotamina, colchicina.

Amiodarona contiene yodo (ver sección 5.2) y puede interferir en la captación de yodo marcado. Sin embargo, las pruebas tiroideas (T₃ libre, T₄ libre y TSHus) siguen siendo interpretables.

EFFECTOS DE OTROS PRODUCTOS SOBRE TRANGOREX

Los inhibidores del CYP 3A4 y CYP 2C8 pueden tener potencial para inhibir el metabolismo de amiodarona y aumentar sus niveles plasmáticos.

Se recomienda evitar los inhibidores del CYP 3A4 (por ejemplo el zumo de pomelo y ciertos medicamentos) durante el tratamiento con amiodarona.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Debido a sus efecto en la glándula tiroides del feto, la administración de amiodarona durante el embarazo está contraindicada, salvo si los beneficios superan los riesgos.

Lactancia

Debido al paso de amiodarona a la leche materna en cantidad significativa y el contenido en yodo de esta, su administración está contraindicada durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los datos de seguridad de amiodarona disponibles no muestran que amiodarona influya en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

La presentación de reacciones adversas con amiodarona es frecuente, particularmente toxicidad cardiaca, pulmonar y hepática. En ocasiones estas manifestaciones están relacionadas con la dosis y revierten tras una reducción de la dosis.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia en muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles) y según la clasificación de órganos y sistemas en:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Muy raras:
 - anemia hemolítica,
 - anemia aplásica,
 - trombocitopenia.
- Frecuencia no conocida:
 - neutropenia,
 - agranulocitosis.

Trastornos cardiacos:

- Frecuentes: bradicardia, generalmente moderada y dosis dependiente.
- Poco frecuentes:
 - inicio o empeoramiento de arritmia, seguido a veces de parada cardíaca (ver secciones 4.4 y 4.5),
 - alteraciones de la conducción (bloqueo sino-auricular, bloqueos aurículo-ventriculares de distintos grados) (ver sección 4.4).
- Muy raras:

- bradicardia marcada o paro sinusal en pacientes con disfunción sinusal y/o pacientes de edad avanzada.
- Frecuencia no conocida:
 - torsades de pointes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Trastornos endocrinos: (ver sección 4.4):

- Frecuentes:
 - hipotiroidismo,
 - hipertiroidismo a veces mortal.
- Muy raras: aumento de creatinina en la sangre. Síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos oculares:

- Muy frecuentes: micro-depósitos corneales, normalmente limitados al área sub-pupilar. Pueden acompañarse de halos coloreados ante luz deslumbrante, o visión borrosa. Los micro-depósitos corneales están constituidos por depósitos lipídicos complejos y son reversibles al interrumpir el tratamiento.
- Muy raras: neuropatía/neuritis óptica que puede progresar a ceguera (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales:

- Muy frecuentes: alteraciones gastrointestinales benignas (náuseas, vómitos, disgeusia) habitualmente aparecen con la dosis de carga y se resuelven con la reducción de la dosis.
- Frecuentes: estreñimiento.
- Poco frecuentes: sequedad de boca.
- Frecuencia no conocida:
 - pancreatitis (aguda).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Frecuencia no conocida: granuloma, incluyendo granuloma de la médula ósea.

Trastornos hepatobiliares: (ver sección 4.4):

- Muy frecuentes: elevación en el suero de las transaminasas, de forma aislada y generalmente moderada (1,5 a 3 veces los valores normales) al inicio del tratamiento. Los valores pueden remitir tras la reducción de la dosis o de forma espontánea.
- Frecuentes: alteraciones hepáticas agudas con transaminasas elevadas en el suero y/o ictericia, incluyendo casos de insuficiencia hepática, a veces mortales.
- Muy raras: enfermedad hepática crónica (hepatitis pseudo-alcohólica, cirrosis), algunas veces mortal.

Trastornos del sistema inmunológico:

- Frecuencia no conocida:
 - edema angioneurótico (edema de Quincke),
 - reacción anafilactoide, shock anafiláctico.

Exploraciones complementarias:

- Muy raras: aumento de creatinina en el suero.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

- Frecuencia no conocida:
 - disminución del apetito.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Frecuencia no conocida:
 - síndrome similar al lupus.

Trastornos del sistema nervioso:

- Frecuentes:
 - temblor extra-piramidal,
 - pesadillas,
 - alteraciones del sueño.
- Poco frecuentes:
 - neuropatía sensorimotora periférica y/o miopatías, generalmente reversibles cuando se interrumpe el tratamiento (ver sección 4.4).
- Muy raras:
 - ataxia cerebelosa,
 - hipertensión intracraneal benigna (pseudo-tumor cerebri), dolor de cabeza.
- Frecuencia no conocida:
 - parkinsonismo, parosmia.

Trastornos psiquiátricos:

- Frecuentes:
 - disminución de la libido.
- Frecuencia no conocida:
 - estado de delirio (incluida confusión), alucinaciones.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- Muy raras:
 - epididimitis,
 - impotencia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Frecuentes:
 - toxicidad pulmonar (neumonitis alveolar/intersticial o fibrosis, pleuritis, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada/BONO) en ocasiones mortales (ver sección 4.4).
- Muy raras:
 - broncospasmo en pacientes con insuficiencia respiratoria grave y especialmente en asmáticos,
 - síndrome de sufrimiento respiratorio agudo del adulto, a veces mortal, por lo general inmediatamente después de la cirugía (posible interacción con altas concentraciones de oxígeno) (ver secciones 4.4 y 4.5).
- Frecuencia no conocida: hemorragia pulmonar.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

- Muy frecuentes: fotosensibilidad (ver sección 4.4).
- Frecuentes:
 - pigmentaciones cutáneas, azuladas o grisáceas, con posologías diarias elevadas prescritas durante largos periodos. Tras la interrupción del tratamiento, la desaparición de estas pigmentaciones es lenta,
 - eczema.
- Muy raras:
 - eritema en el curso de la radioterapia,
 - casos de rash cutáneo, generalmente específicos,
 - dermatitis exfoliativa,
 - alopecia.
- Frecuencia no conocida:
 - urticaria, reacciones cutáneas severas como necrólisis epidérmica tóxica (NET), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis bullosa, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Trastornos vasculares:

- Muy raras: vasculitis.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

- Frecuencia no conocida: disfunción primaria del injerto (DPI) post trasplante cardíaco (ver sección 4.4)

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No existen datos suficientes sobre la ingestión aguda de altas dosis de amiodarona no está muy documentada. Se ha descrito un número reducido de casos de bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco, taquicardia ventricular, “torsade de pointes”, insuficiencia circulatoria y lesión hepática. El tratamiento debe ser sintomático y ni amiodarona ni sus metabolitos son dializables.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico ATC: C01B D01 – Antiarrítmicos, clase III.

Propiedades anti-isquémicas:

- Disminución del consumo de oxígeno por caída moderada de las resistencias periféricas y reducción de la frecuencia cardíaca.
- Por su actividad anti-adrenérgica alfa y beta no competitiva produce una vasodilatación coronaria con un aumento de flujo coronario.
- Mantenimiento del gasto cardíaco gracias a una disminución de la presión aórtica y de las resistencias periféricas.
- Aumento del flujo coronario gracias a un efecto directo sobre la musculatura lisa de las arterias miocárdicas.

Propiedades antiarrítmicas:

- Prolonga la duración del potencial de acción de la fibra cardíaca sin modificar la altura ni la velocidad de la fase de despolarización (clase III de Vaughan Williams). Esta prolongación no se relaciona con el gasto cardíaco.
- Efecto bradicardizante por disminución del automatismo sinusal. Este efecto no es antagonizado por la atropina.
- Antagonista adrenérgico α y β , no competitivo.
- Enlentecimiento de la conducción sinoauricular, auricular y nodal; tanto más marcado cuanto más rápido sea el ritmo.
- No modifica la conducción a nivel ventricular.
- Aumento del periodo refractario y disminución de la excitabilidad miocárdica a nivel auricular, nodal y ventricular.
- Enlentecimiento de la conducción y aumento del periodo refractario de la vías accesorias auriculoventriculares.

Otras propiedades:

- No posee efecto ionotrópico negativo significativo.

Población pediátrica

No se ha realizado ningún estudio pediátrico controlado.

En estudios publicados se evaluó la seguridad de amiodarona en 1.118 pacientes pediátricos con varias arritmias. Se utilizaron las siguientes dosis en los ensayos clínicos pediátricos:

Oral

- Dosis de inicio: de 10 a 20 mg/kg/día de 7 a 10 días (o 500 mg/m²/día si se expresa por metro cuadrado),
- dosis de mantenimiento: debe utilizarse la dosis mínima efectiva; dependiendo de la respuesta individual, podría variar de 5 a 10 mg/kg/día (o 250 mg/m²/día si se expresa por metro cuadrado),

Intravenoso

- Dosis de inicio: 5 mg/kg de peso corporal de 20 minutos a 2 horas,
- dosis de mantenimiento: de 10 a 15 mg/kg/día desde pocas horas a varios días.

Si fuera necesario un tratamiento por vía oral se podría iniciar de forma concomitante a la dosis de inicio habitual.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Amiodarona se metaboliza principalmente a través del CYP 3A4 y también a través del CYP 2C8.

Amiodarona y su metabolito, destilamiodarona, muestra un potencial *in Vitro* para inhibir el CYP1A1, CYP1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2A6, CYP 2B6 y 2C8. Amiodarona y desetilamiodarona también tienen potencial para inhibir algunos transportadores como Gp-P y el transportador de cationes orgánicos (OCT2). (Un estudio muestra un incremento del 1,1% en la concentración de creatinina (un sustrato del OCT2). Los datos *In vivo* describen las interacciones con CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 y sustratos del Gp-P.

- Su biodisponibilidad por vía oral, debido al fenómeno primer paso, varía entre un 30 y un 80% (valor medio = 50%). Después de una sola dosis, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 3-7 horas. La actividad terapéutica se obtiene, por término medio, en una semana (desde varios días a dos semanas). El rango terapéutico se sitúa entre 0,5 y 2,5 µg/ml.
- La vida media de amiodarona es larga, con una gran variabilidad interindividual (20-100 días). En tratamiento crónico puede alcanzar los 100 días. Por su elevada liposolubilidad se acumula en la mayor parte de los tejidos del organismo, particularmente en el tejido adiposo, pulmón e hígado. Puede transcurrir un largo periodo de tiempo (meses) hasta alcanzar niveles estables.
- Estas características justifican el empleo de dosis de carga con el fin de obtener rápidamente la impregnación tisular necesaria para la actividad terapéutica.
- La administración de amiodarona con alimentos incrementa la velocidad y la cantidad absorbida de ésta.
- Cada 200 mg de amiodarona contienen 75 mg de iodo del que 6 mg son liberados como iodo libre.
- Amiodarona se metaboliza en el hígado fundamentalmente vía CYP3A4 en un metabolito activo denominado desetilamiodarona (DEA). Amiodarona se elimina por vía biliar y fecal (65-75%). La eliminación urinaria es mínima tanto de amiodarona como de DEA.
- Debido a su elevada fijación proteica (aproximadamente 96%) amiodarona no es dializable.
- Después de la interrupción del tratamiento la eliminación continúa durante varios meses; debe tenerse en cuenta la persistencia del efecto farmacodinámico después de 10 días a un mes de la interrupción.
- La edad, sexo, alteraciones en la función renal o hepática no presentan efectos marcados sobre la disposición de amiodarona ni su metabolito activo.

Población pediátrica

No se ha realizado ningún estudio pediátrico controlado. En estudios publicados en pacientes pediátricos, no hubo ninguna diferencia destacada comparado con adultos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha efectuado un metanálisis (ATMA) reagrupando 13 estudios prospectivos aleatorizados, controlados, incluyendo 6553 pacientes que fueron asignados aleatoriamente al tratamiento; de ellos, el 78 % habían padecido un infarto de miocardio reciente y el 22 % una insuficiencia cardiaca congestiva. El seguimiento medio de los pacientes varía entre 0,4 y 2,5 años. La posología media diaria de mantenimiento estaba comprendida entre 200 y 400 mg. Este metanálisis mostró, para los pacientes que se les administró amiodarona, una reducción de la mortalidad total del 13 % (IC 95 % 0,78 – 0,99; p= 0,030) y una reducción del 29 % de la mortalidad por arritmias y muerte súbita (0,59 – 0,85; p= 0,0003). No obstante, estos resultados deben ser interpretados con prudencia teniendo en cuenta la heterogeneidad de los estudios incluidos (heterogeneidad ligada principalmente a la población seleccionada, al período de seguimiento, a la metodología utilizada y a los resultados de los estudios). El porcentaje de ceses de tratamiento ha sido más elevado en el grupo amiodarona (41 %) que en el grupo placebo (27 %). El 7 % de los pacientes tratados con amiodarona sufrieron hipotiroidismo, frente al 1 % en el grupo placebo. Se detectó hipertiroidismo en el 1,4 % de los pacientes tratados con amiodarona, frente al 0,5 % en el grupo placebo. Una neumopatía intestinal sobrevino en el 1,6 % de los enfermos tratados con amiodarona frente al 0,5 % en el grupo placebo.

Como conclusión, el uso profiláctico de amiodarona reduce la incidencia de arritmias y muerte súbita en pacientes con infarto de miocardio reciente o insuficiencia cardiaca congestiva, y este efecto produce una reducción del 13 % en la mortalidad total.

Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de amiodarona clorhidrato es relativamente baja y los valores de DL₅₀ son algo mayores de 3 g/kg peso corporal. Los síntomas clínicos son vómitos en perros y efectos a nivel de SNS (sedación, temblor, convulsiones y dificultades para respirar) en roedores.

Toxicidad crónica/toxicidad subcrónica

En estudios de toxicidad crónica, amiodarona clorhidrato produjo efectos tóxicos similares en animales y en humanos. Amiodarona clorhidrato produjo daño pulmonar (fibrosis, fosfolipidosis; en hámsters, ratas y perros) así como alteraciones a nivel de SNS (en ratas). El estrés oxidativo y los radicales libres parecen jugar un papel importante en el daño pulmonar. Además, amiodarona clorhidrato produjo daño hepático en ratas. Amiodarona tuvo efectos indirectos en los lípidos séricos con cambios en las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas.

Potencial mutagénico y carcinogénico

En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración, exposiciones clínicas relevantes de amiodarona provocaron un aumento de tumores foliculares tiroideos (adenomas y / o carcinomas) en ratas de ambos sexos. Puesto que los resultados de mutagenicidad fueron negativos, se propone un mecanismo epigénico más que genotóxico para la inducción de este tipo de tumores. En el ratón, no se observaron carcinomas, pero sí una hiperplasia folicular de tiroides dependiente de la dosis. Estos efectos sobre ratas y ratones son más probablemente debidos a los efectos de la amiodarona sobre la síntesis y/o liberación de hormonas de la glándula tiroides. La relevancia de estos hallazgos en el hombre es baja.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, povidona, sílice coloidal anhidra y agua purificada.

6.2. Incompatibilidades

Ninguna.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase con 30 comprimidos en blíster (PVC - Aluminio).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.

C/ Josep Pla, 2

08019 Barcelona

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

48048

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

20 junio 1969 / 02 junio 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2022

Cordarone[®]

Ecuador / **tabletas 200 mg**



Cordarone®

Amiodarona Clorhidrato

Comprimidos 200 mg

Vía oral

COMPOSICIÓN**Cordarone® comprimidos**

Cada comprimido contiene: Amiodarona Clorhidrato 200 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, sílica coloidal.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiarrítmico clase III.

Código ATC: C01BD01 (C: Sistema cardiovascular)

INDICACIONES

Tratamiento de las arritmias graves citadas a continuación, cuando no respondan a otros antiarrítmicos o cuando los fármacos alternativos no se toleren:

- Taquiarritmias asociadas con el síndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Prevención de la recidiva de la fibrilación y "flutter" auricular.
- Todos los tipos de taquiarritmias de naturaleza paroxística incluyendo: taquicardias supraventricular, nodal y ventricular, fibrilación ventricular.

La vía oral se utilizará para el tratamiento prolongado y la estabilización inicial.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Farmacodinamia***Propiedades anti-isquémicas:*

- Disminución del consumo de oxígeno por caída moderada de las resistencias periféricas y reducción de la frecuencia cardíaca.
- Por su actividad anti-adrenérgica alfa y beta no competitiva produce una vasodilatación coronaria con un aumento de flujo coronario.
- Mantenimiento del gasto cardíaco gracias a una disminución de la presión aórtica y de las resistencias periféricas.
- Aumento del flujo coronario gracias a un efecto directo sobre la musculatura lisa de las arterias miocárdicas.

Propiedades antiarrítmicas:

- Prolonga la duración del potencial de acción de la fibra cardíaca sin modificar la altura ni la velocidad de la fase de despolarización (clase III de Vaughan Williams). Esta prolongación no se relaciona con el gasto cardíaco.
- Efecto bradicardizante por disminución del automatismo sinusal. Este efecto no es antagonizado por la atropina.
- Antagonista adrenérgico α y β , no competitivo.
- Enlentecimiento de la conducción sinoauricular, auricular y nodal; tanto más marcado cuanto más rápido sea el ritmo.
- No modifica la conducción a nivel ventricular.

- Aumento del periodo refractario y disminución de la excitabilidad miocárdica a nivel auricular, nodal y ventricular.
- Enlentecimiento de la conducción y aumento del periodo refractario de la vías accesorias auriculoventriculares.

Otras propiedades:

- No posee efecto inotrópico negativo significativo.

Población pediátrica

No se ha realizado ningún estudio pediátrico controlado.

En estudios publicados se evaluó la seguridad de amiodarona en 1.118 pacientes pediátricos con varias arritmias. Se utilizaron las siguientes dosis en los ensayos clínicos pediátricos:

Oral

- Dosis de inicio: de 10 a 20 mg/kg/día de 7 a 10 días (o 500 mg/m²/día si se expresa por metro cuadrado),
- dosis de mantenimiento: debe utilizarse la dosis mínima efectiva; dependiendo de la respuesta individual, podría variar de 5 a 10 mg/kg/día (o 250 mg/m²/día si se expresa por metro cuadrado),

Intravenoso

- Dosis de inicio: 5 mg/kg de peso corporal de 20 minutos a 2 horas,
- dosis de mantenimiento: de 10 a 15 mg/kg/día desde pocas horas a varios días.

Si fuera necesario un tratamiento por vía oral se podría iniciar de forma concomitante a la dosis de inicio habitual.

Farmacocinética

Amiodarona se metaboliza principalmente a través del CYP 3A4 y también a través del CYP P2C8. Amiodarona y su metabolito, destilamiodarona, muestra un potencial *in Vitro* para inhibir el CYP1A1, CYP1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2A6, CYP 2B6 y 2C8. Amiodarona y destilamiodarona también tienen potencial para inhibir algunos transportadores como Gp-P y el transportador de cationes orgánicos (OCT2). (Un estudio muestra un incremento del 1,1% en la concentración de creatinina (un sustrato del OCT2). Los datos *In vivo* describen las interacciones con CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 y sustratos del Gp-P.

- Su biodisponibilidad por vía oral, debido al fenómeno primer paso, varía entre un 30 y un 80% (valor medio = 50%). Después de una sola dosis, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 3-7 horas. La actividad terapéutica se obtiene, por término medio, en una semana (desde varios días a dos semanas). El rango terapéutico se sitúa entre 0,5 y 2,5 µg/ml.
- La vida media de amiodarona es larga, con una gran variabilidad interindividual (20-100 días). En tratamiento crónico puede alcanzar los 100 días. Por su elevada liposolubilidad se acumula en la mayor parte de los tejidos del organismo, particularmente en el tejido adiposo, pulmón e hígado. Puede transcurrir un largo periodo de tiempo (meses) hasta alcanzar niveles estables.
- Estas características justifican el empleo de dosis de carga con el fin de obtener rápidamente la impregnación tisular necesaria para la actividad terapéutica.
- La administración de amiodarona con alimentos incrementa la velocidad y la cantidad absorbida de ésta.
- Cada 200 mg de amiodarona contienen 75 mg de yodo del que 6 mg son liberados como yodo libre.
- Amiodarona se metaboliza en el hígado fundamentalmente vía CYP3A4 en un metabolito activo denominado destilamiodarona (DEA). Amiodarona se elimina por vía biliar y fecal (65-75%). La eliminación urinaria es mínima tanto de amiodarona como de DEA.
- Debido a su elevada fijación proteica (aproximadamente 96%) amiodarona no es dializable.

- Después de la interrupción del tratamiento la eliminación continúa durante varios meses; debe tenerse en cuenta la persistencia del efecto farmacodinámico después de 10 días a un mes de la interrupción.
- La edad, sexo, alteraciones en la función renal o hepática no presentan efectos marcados sobre la disposición de amiodarona ni su metabolito activo.

Población pediátrica

No se ha realizado ningún estudio pediátrico controlado. En estudios publicados en pacientes pediátricos, no hubo ninguna diferencia destacada comparado con adultos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha efectuado un metanálisis (ATMA) reagrupando 13 estudios prospectivos aleatorizados, controlados, incluyendo 6553 pacientes que fueron asignados aleatoriamente al tratamiento; de ellos, el 78 % habían padecido un infarto de miocardio reciente y el 22 % una insuficiencia cardiaca congestiva. El seguimiento medio de los pacientes varía entre 0,4 y 2,5 años. La posología media diaria de mantenimiento estaba comprendida entre 200 y 400 mg. Este metanálisis mostró, para los pacientes que se les administró amiodarona, una reducción de la mortalidad total del 13 % (IC 95 % 0,78 – 0,99; $p=0,030$) y una reducción del 29 % de la mortalidad por arritmias y muerte súbita (0,59 – 0,85; $p=0,0003$). No obstante, estos resultados deben ser interpretados con prudencia teniendo en cuenta la heterogeneidad de los estudios incluidos (heterogeneidad ligada principalmente a la población seleccionada, al período de seguimiento, a la metodología utilizada y a los resultados de los estudios). El porcentaje de ceses de tratamiento ha sido más elevado en el grupo amiodarona (41 %) que en el grupo placebo (27 %). El 7 % de los pacientes tratados con amiodarona sufrieron hipotiroidismo, frente al 1 % en el grupo placebo. Se detectó hipertiroidismo en el 1,4 % de los pacientes tratados con amiodarona, frente al 0,5 % en el grupo placebo. Una neumopatía intersticial sobrevino en el 1,6 % de los enfermos tratados con amiodarona frente al 0,5 % en el grupo placebo.

Como conclusión, el uso profiláctico de amiodarona reduce la incidencia de arritmias y muerte súbita en pacientes con infarto de miocardio reciente o insuficiencia cardiaca congestiva, y este efecto produce una reducción del 13 % en la mortalidad total.

Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de amiodarona clorhidrato es relativamente baja y los valores de DL50 son algo mayores de 3 g/kg peso corporal. Los síntomas clínicos son vómitos en perros y efectos a nivel de SNS (sedación, temblor, convulsiones y dificultades para respirar) en roedores.

Toxicidad crónica/toxicidad subcrónica

En estudios de toxicidad crónica, amiodarona clorhidrato produjo efectos tóxicos similares en animales y en humanos. Amiodarona clorhidrato produjo daño pulmonar (fibrosis, fosfolipidosis; en hámsters, ratas y perros) así como alteraciones a nivel de SNS (en ratas). El estrés oxidativo y los radicales libres parecen jugar un papel importante en el daño pulmonar. Además, amiodarona clorhidrato produjo daño hepático en ratas. Amiodarona tuvo efectos indirectos en los lípidos séricos con cambios en las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas.

Potencial mutagénico y carcinogénico

En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración, exposiciones clínicas relevantes de amiodarona provocaron un aumento de tumores foliculares tiroideos (adenomas y / o carcinomas) en ratas de ambos sexos. Puesto que los resultados de mutagenicidad fueron negativos, se propone un mecanismo epigénico más que genotóxico para la inducción de este tipo de tumores. En el ratón, no se observaron carcinomas, pero sí una hiperplasia folicular de tiroides dependiente de la dosis. Estos efectos sobre ratas y ratones son más probablemente debidos a los efectos de la amiodarona sobre la síntesis y/o liberación de hormonas de la glándula tiroidea. La relevancia de estos hallazgos en el hombre es baja.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento inicial de estabilización: comenzar con 3 comprimidos (600 mg)/día durante 8-10 días. En ciertos casos la dosis de ataque puede ser superior 4-5 comprimidos (1000 mg) /día.

Tratamiento de mantenimiento: después del tratamiento inicial, la dosificación debe reducirse en función de la respuesta de cada paciente, a dosis que se encuentren entre ½ comprimido (100 mg)/día y 2 comprimidos (400 mg)/día.

Ya que amiodarona posee una vida media prolongada, el tratamiento puede ser administrado a días alternos o bien se aconseja realizar periodos de descanso (2 días a la semana).

Los ensayos clínicos no han evaluado la respuesta de amiodarona en pacientes ancianos. Sin embargo la experiencia clínica no muestra respuestas diferentes entre pacientes ancianos y jóvenes. En general se recomienda comenzar con la dosis más baja teniendo en cuenta la función cardiaca, renal y hepática del paciente, así como cualquier otra enfermedad o medicación concomitante.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amiodarona en niños. En las secciones Farmacodinamia y Farmacocinética se incluyen los datos disponibles actualizados.

CONTRAINDICACIONES

- Bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular y síndrome del nodo sinusal enfermo (riesgo de paro sinusal), desórdenes severos de la conducción aurículo-ventricular, a menos que se coloque un marcapasos.
- Terapia combinada con medicamentos que puedan inducir "torsade de pointes". (Léase *Interacciones*)
- Disfunción tiroidea.
- Hipersensibilidad conocida al yodo, a la amiodarona o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo, salvo circunstancias excepcionales. (Léase *Embarazo*)
- Lactancia (Léase *Lactancia*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trastornos cardiacos (ver sección Reacciones adversas):

La acción farmacológica de la amiodarona induce cambios del electrocardiograma tales como la prolongación del intervalo QT (relacionada con una repolarización prolongada) con posible formación de ondas U; sin embargo estos cambios no reflejan toxicidad.

En pacientes de edad avanzada, la frecuencia cardiaca puede disminuir de manera marcada.

El tratamiento debe ser interrumpido en caso de inicio de bloqueo cardiaco (bloqueo aurículoventricular de 2º o 3er grado, bloqueo sinoauricular o bifascicular).

Como consecuencia de los efectos proarritmogénicos de la amiodarona se han notificado nuevas arritmias o episodios de empeoramiento de las arritmias tratadas, con desenlace mortal en algunos casos. En estos casos se debe valorar la necesidad de retirada del tratamiento con amiodarona.

Asimismo, es importante, aunque difícil, diferenciar la falta de eficacia del medicamento, de un efecto proarrítmico, esté o no asociado con el empeoramiento de la condición cardiaca. Se notifican más raramente los efectos proarrítmicos con amiodarona que con otros antiarrítmicos y generalmente ocurren en el contexto de factores que prolongan el intervalo QT como interacciones medicamentosas y/o trastornos electrolíticos (ver sección Interacciones y Reacciones adversas). A pesar de la

prolongación del intervalo QT, amiodarona muestra una baja actividad torsadogénica.

Bradicardia grave y bloqueo cardíaco:

Se han observado casos potencialmente mortales de bradicardia y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir en combinación con amiodarona.

Por lo general, la bradicardia se ha producido en cuestión de horas o días tras el inicio del tratamiento frente al VHC, pero se han observado casos posteriores, en su mayoría hasta 2 semanas después.

La amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman un tratamiento que contiene sofosbuvir cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda que los pacientes se sometan a monitorización cardíaca en un centro hospitalario durante las primeras 48 horas de la administración concomitante, después de lo cual se debe realizar un seguimiento ambulatorio o una autovigilancia de la frecuencia cardíaca diariamente durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe realizar monitorización cardíaca tal como se ha descrito anteriormente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar con un tratamiento que contiene sofosbuvir.

A todos los pacientes que reciben amiodarona de forma concomitante con un tratamiento que contiene sofosbuvir, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Disfunción primaria del injerto (DPI) post trasplante cardíaco

En estudios retrospectivos, el uso de amiodarona en el receptor de trasplante antes del trasplante de corazón se ha asociado con un mayor riesgo de disfunción primaria del injerto (DPI).

La DPI es una complicación amenazante para la vida del trasplante de corazón que se presenta como una disfunción ventricular izquierda, disfunción ventricular derecha o disfunción biventricular que ocurre dentro de las primeras 24 horas de la cirugía de trasplante para la cual no hay una causa secundaria identificable (ver sección Reacciones adversas). La DPI grave puede ser irreversible.

Para los pacientes que están en la lista de espera de trasplante de corazón, se debe considerar el uso de un medicamento antiarrítmico alternativo con la máxima antelación posible antes del trasplante.

Hipertiroidismo (ver sección Reacciones adversas):

Durante el tratamiento con amiodarona puede producirse hipertiroidismo, incluso hasta varios meses después de suspender el tratamiento. Síntomas clínicos generalmente leves, tales como pérdida de peso, aparición de arritmia, angina, insuficiencia cardíaca congestiva, deben alertar al médico. El claro descenso de los valores de TSH ultrasensible (TSH_{us}) en suero confirman el diagnóstico. En este caso debe suspenderse amiodarona. La función tiroidea normalmente se recupera en pocos meses después de suspender el tratamiento. La recuperación clínica precede la normalización de los análisis de la función tiroidea. Los casos graves, con presentación clínica de tirotoxicosis, algunas veces mortales, requieren tratamiento de emergencia. El tratamiento debe ajustarse individualmente: medicamentos anti tiroides (que no siempre pueden ser efectivos), tratamiento con corticosteroides, beta-bloqueantes.

Amiodarona inhibe la conversión periférica de tiroxina (T₄) a triyodotironina (T₃) y puede provocar cambios bioquímicos aislados (aumento de T₄ libre sérica con T₃ libre, ligeramente disminuida o incluso normal) en pacientes eutiroideos. En estos casos, no se requiere suspender el tratamiento con amiodarona.

Debe sospecharse hipotiroidismo si aparecen los siguientes signos clínicos, generalmente leves: aumento de peso, intolerancia al frío, disminución de la actividad, bradicardia excesiva. El diagnóstico se confirma por un claro incremento de TSH sérico. Generalmente, se consigue eutiroidismo 1 o 3 meses después de la retirada del tratamiento. En caso de situaciones amenazantes para la vida, el tratamiento con amiodarona puede continuarse en combinación con L-tiroxina. La dosis de L-tiroxina se ajusta de acuerdo con los niveles de TSH.

Trastornos pulmonares (ver sección Reacciones adversas):

El inicio de disnea o tos no productiva puede estar relacionado con toxicidad pulmonar como neumonitis intersticial.

En muy raras ocasiones se han notificado casos de neumonitis intersticial con amiodarona intravenosa. En pacientes que desarrollan disnea de esfuerzo aislada o asociada con un deterioro del estado de salud (fatiga, pérdida de peso, fiebre), se debe practicar una radiografía de tórax. Se debe re-evaluar el tratamiento con amiodarona dado que la neumonitis intersticial es generalmente reversible después de la retirada temprana de amiodarona (los signos clínicos suelen resolverse en 3 ó 4 semanas, seguido de una lenta mejoría radiológica y de la función pulmonar en varios meses., debiéndose considerar una terapia con corticosteroides (ver sección Reacciones adversas).

Se han observado casos muy raros de complicaciones respiratorias graves, algunas veces mortales, generalmente en el periodo inmediato posterior a cirugía (síndrome de sufrimiento respiratorio agudo del adulto); puede estar implicada una posible interacción con una alta concentración de oxígeno (ver sección Interacciones y sección Reacciones adversas).

Trastornos hepáticos (ver sección Reacciones adversas):

Tan pronto como se inicie el tratamiento con amiodarona y regularmente durante éste, se recomienda una monitorización estrecha de las pruebas de función hepática (transaminasas).

Durante la administración oral o intravenosa y en las primeras 24 horas tras la administración de amiodarona IV, pueden aparecer alteraciones hepáticas agudas (incluyendo insuficiencia hepatocelular grave o insuficiencia hepática, a veces mortal) y trastornos hepáticos crónicos. Debido a esto, se debe reducir la dosis de amiodarona o interrumpir el tratamiento si el aumento de las transaminasas excede tres veces el nivel normal.

Los signos clínicos y biológicos de alteraciones hepáticas crónicas debidos a la administración oral de amiodarona pueden ser mínimos (hepatomegalia, transaminasas aumentadas hasta 5 veces por encima de los valores normales) y reversibles tras la interrupción del tratamiento, aún y así, se han detectado algunos casos de desenlace mortal.

Trastornos neuromusculares (ver sección Reacciones adversas):

Amiodarona puede inducir neuropatía sensorimotora periférica y/o miopatía. La recuperación, por lo general, ocurre en el transcurso de los meses que siguen a la retirada de amiodarona, pero puede darse el caso de no ser totalmente completa.

Trastornos oculares (ver sección Reacciones adversas):

Debe practicarse rápidamente un examen oftalmológico completo, incluyendo fundoscopia en caso de aparecer visión borrosa o disminución de la visión. En caso de aparición de neuropatía óptica y/o neuritis óptica, debe cesar el tratamiento con amiodarona debido a la posible progresión a ceguera.

Reacciones bullosas graves:

Reacciones cutáneas amenazantes para la vida o incluso mortales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección Reacciones adversas). Si aparecen con amiodarona síntomas o signos de SSJ, NET (por ej. erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Interacciones farmacológicas (ver sección Interacciones):

No se recomienda el uso concomitante de amiodarona con los siguientes fármacos: beta-bloqueantes, inhibidores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (verapamilo, diltiazem), laxantes estimulantes que puedan causar hipocaliemia.

Considerando que las reacciones adversas (ver sección Reacciones adversas) están normalmente relacionadas con la dosis, se debe administrar la dosis mínima eficaz de mantenimiento.

Monitorización (ver secciones Advertencias y precauciones. y Reacciones adversas):

Antes de iniciar el tratamiento se recomienda realizar una exploración clínica completa, determinación de la función tiroidea, enzimas hepáticas (ver trastornos hepatobiliares en esta misma sección), niveles séricos de potasio; una radiografía de tórax y un ECG.

Además como amiodarona puede producir tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo, sobre todo en pacientes con antecedentes de trastornos tiroideos, se recomienda realizar monitorización clínica y biológica (TSHus) antes de iniciar el tratamiento.

Una vez iniciado el tratamiento se recomienda controlar la función tiroidea y la hepática cada 6 meses. Asimismo, se realizarán pruebas de función pulmonar, radiografía de tórax, ECG o revisión oftalmológica si aparece sintomatología o hay un empeoramiento.

La monitorización de la función tiroidea debe realizarse durante el tratamiento y durante varios meses después de la interrupción del tratamiento con amiodarona. Si se sospecha alguna disfunción tiroidea deberían determinarse las concentraciones plasmáticas de TSHus.

En particular, en el contexto de la administración crónica de medicamentos antiarrítmicos, se han notificado casos de aumento de desfibrilación ventricular y/o del umbral del ritmo del marcapasos o desfibrilador cardioversor implantable, afectando potencialmente su eficacia. Por tanto, se recomienda que se compruebe de forma repetida la funcionalidad del aparato antes y durante el tratamiento con amiodarona.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amiodarona en pacientes pediátricos. Por tanto no se recomienda la administración en pacientes pediátricos.

Anestesia (ver secciones Interacciones y Reacciones adversas):

Antes de una intervención quirúrgica, debe advertirse al anestesista que el paciente está tomando amiodarona.

Fotosensibilidad (ver sección Reacciones adversas):

Debe advertirse a los pacientes en tratamiento que eviten la exposición solar y que adopten medidas protectoras.

Trastornos electrolíticos (ver sección Reacciones adversas):

La hipocaliemia puede modificar los efectos de la amiodarona e incrementar la prolongación del intervalo QT y el riesgo de *torsades de pointes*. Debe corregirse el déficit de potasio sérico antes de iniciar un tratamiento con amiodarona.

Relacionadas a excipientes

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

INTERACCIONES

Interacciones Farmacodinámicas

- **Fármacos que inducen “Torsade de Pointes”**

La terapia combinada con medicamentos que pueden inducir Torsade de Pointes está contraindicada (Léase *Contraindicaciones*):

- Fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida), sotalol, bepridil.
- Fármacos no antiarrítmicos como vincamina, algunos fármacos neurolépticos (clorpromazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina, haloperidol, amisulprida, sulpirida, tiaprida, pimozida), cisaprida, eritromicina intravenosa, pentamidina (cuando se administra por vía parenteral) ya que hay mayor riesgo de "torsades de pointes" potencialmente mortales debido a que estos fármacos presentan un efecto arritmogénico y/o inhibir la actividad del CYP3A4 incrementan los niveles plasmáticos de amiodarona.

- **Fármacos que prolongan el intervalo QT**

La administración concomitante de Amiodarona con fármacos que prolongan el intervalo QT debe considerar la evaluación cuidadosa de los posibles riesgos y beneficios para cada paciente, el riesgo de torsade de pointes puede aumentar (Léase *Advertencias*) y se debe monitorear la prolongación del intervalo QT.

La administración de fluoroquinolonas debe evitarse en pacientes que se encuentran recibiendo Amiodarona.

- **Fármacos que disminuyen la frecuencia cardíaca, causan trastornos del automatismo o trastornos de la conducción**

No se recomienda el tratamiento con los siguientes fármacos:

- El uso de amiodarona con otros antiarrítmicos o fármacos con potencial arritmogénico (fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, terfenadina) puede incrementar la incidencia de arritmias cardíacas y deben evitarse.
- Beta-bloqueantes e inhibidores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (verapamilo, diltiazem): posibilidad de alteraciones del automatismo (bradicardia excesiva) y de la conducción.
- Interacciones de otros medicamentos con amiodarona (ver sección *Advertencias* y *precauciones*)
- La administración concomitante de amiodarona con pautas posológicas que contengan sofosbuvir puede dar lugar a bradicardia sintomática grave.
- Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda monitorización cardíaca (ver sección *Advertencias* y *precauciones*).

- **Agentes que pueden inducir hipocalcemia**

El tratamiento combinado con los siguientes fármacos no está recomendado:

- Agentes laxantes que puedan causar hipocalcemia y que incrementan el riesgo de “torsade de pointes”, se deben utilizar otros tipos de laxantes.

Se debe tener precaución cuando se utilizan los siguientes fármacos en combinación con Cordarone®:

- Diuréticos que induzcan hipocalcemia, solos o combinados.
- Corticoides sistémicos (gluco o mineralocorticoides), tetracosactida.
- Anfotericina B endovenosa.

Es necesario prevenir el desarrollo de hipocalcemia y corregirla, se debe monitorear el intervalo QT y en caso de "torsades de pointes", no se deben administrar agentes antiarrítmicos (colocar marcapasos ventricular: se puede utilizar magnesio endovenoso).

- **Anestesia general (Léase Precauciones y Reacciones adversas)**

Complicaciones potencialmente graves han sido reportadas en pacientes sometidos a anestesia general: bradicardia (que no responde a la atropina), hipotensión, trastornos de la conducción, disminución del gasto cardíaco.

Usualmente en el período inmediatamente posterior a la cirugía, se han reportado casos muy raros de complicaciones respiratorias graves a veces fatales (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en adultos). Puede estar implicada la interacción con oxígeno en alta concentración.

Efecto de Cordarone® en otros medicamentos

La Amiodarona y/o su metabolito, desetilamiodarona, inhiben las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, la glicoproteína P y pueden incrementar la exposición de sus sustratos.

Debido a su larga vida media, las interacciones se pueden presentar varios meses después de interrumpir el tratamiento con cordarone.

- **Sustratos de la PgP**

La Amiodarona es un inhibidor de la PgP. La administración concomitante de sustratos de la PgP, puede ocasionar un incremento en su exposición.

- *Digitálicos*: Pueden ocurrir trastornos en el automatismo (bradicardia excesiva) y la conducción aurículo-ventricular (acción sinérgica) e incremento de las concentraciones plasmáticas de digoxina por disminución de su depuración. Se debe controlar la actividad cardíaca (electrocardiograma), los niveles plasmáticos de digoxina y la aparición de signos de toxicidad por digitálicos. De ser necesario, ajustar la dosis del fármaco digitálico.
- *Dabigatrán*: Se debe tener precaución cuando se coadministra Amiodarona con dabigatrán debido al riesgo de sangrado. De ser necesario se ajusta la dosis de dabigatrán considerando su información prescriptiva.

- **Sustratos de la CYP 2C9**

Al igual que warfarina y fenitoína, Amiodarona incrementa la concentración de los sustratos de la CYP 2C9 por inhibición de la citocromo P450 2C9.

- *Warfarina*: La combinación de warfarina con Amiodarona puede exacerbar el efecto del anticoagulante oral y el riesgo de sangrado. Es necesario monitorear el tiempo de

protrombina (INR) más regularmente y ajustar la dosis oral de los agentes anticoagulantes durante el tratamiento con Amiodarona y luego de su discontinuación.

- *Fenitoína*: La combinación de fenitoína con Amiodarona puede llevar a una sobredosis de fenitoína, resultando en signos neurológicos. Se debe realizar el monitoreo clínico y la dosis de fenitoína debe reducirse tan pronto como aparezcan signos de sobredosis. Se debe determinar el nivel plasmático de fenitoína.

- **Sustratos de la CYP2D6**

- *Flecainida*: La Amiodarona incrementa las concentraciones plasmáticas de flecainida por inhibición de la citocromo CYP 2D6. Por esto se debe ajustar la dosis de flecainida.

- **Sustratos de la CYP P450 3A4**

Cuando estos medicamentos se coadministran con Amiodarona, un inhibidor de la citocromo CYP 3A4, puede aumentar la concentración plasmática y posiblemente sutoxicidad:

- *Ciclosporina*: Su combinación con Amiodarona puede incrementar los niveles plasmáticos de ciclosporina. Se debe ajustar la dosis.
- *Fentanilo*: Su combinación con Amiodarona puede aumentar los efectos farmacológicos del fentanilo y aumentar el riesgo de toxicidad.
- *Estatinas*: El riesgo de toxicidad muscular (ej.: rabdomiólisis) aumenta si se administra concomitantemente Amiodarona con las estatinas metabolizadas por el CYP 3A4 como simvastatina, atorvastatina y lovastatina. Por esto se recomienda utilizar una estatina que no sea metabolizada por la CYP 3A4.
- *Otros medicamentos metabolizados por la citocromo CYP 3A4*: Lidocaína, sirolimus, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihidroergotamina, ergotamina y colchicina.

Amiodarona contiene yodo (ver sección Farmacocinética) y puede interferir en la captación de yodo marcado. Sin embargo, las pruebas tiroideas (T_3 libre, T_4 libre y TSHus) siguen siendo interpretables.

Efectos de Otros Productos en Cordarone®

Inhibidores de la CYP3A4 e inhibidores de la CYP2C8 potencialmente inhiben el metabolismo de la Amiodarona e incrementan su exposición.

Se recomienda evitar el consumo de inhibidores de la CYP 3A4 (por ejemplo jugo de toronja y ciertos medicamentos) durante el tratamiento con Amiodarona.

Otras interacciones con Cordarone®

No se recomienda la coadministración de Amiodarona con Sofosbuvir solo o en combinación con otros agentes antivirales de acción directa como Daclatasvir, Simeprevir o Ledipasvir porque puede provocar bradicardia sintomática severa. El mecanismo de este efecto aún no se conoce.

Si la administración concomitante no se puede evitar, se recomienda monitoreo cardíaco (Ver Advertencias).

USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Considerando sus efectos en la glándula tiroides fetal, la Amiodarona está contraindicada durante el embarazo, excepto si los beneficios son mayores a los riesgos.

Lactancia

Debido a que la Amiodarona se excreta en la leche materna en cantidades significativas y el contenido en yodo de esta, la administración de este medicamento está contraindicada en madres lactantes.

CONducir un vehículo o realizar tareas peligrosas

De acuerdo con la información de seguridad, la Amiodarona no afecta la habilidad para conducir un vehículo y operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

La presentación de reacciones adversas con amiodarona es frecuente, particularmente toxicidad cardíaca, pulmonar y hepática. En ocasiones estas manifestaciones están relacionadas con la dosis y revierten tras una reducción de la dosis.

Considere la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS cuando aplique:

Muy común $\geq 10\%$; Común $\geq 1\%$ y $< 10\%$; Poco común $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$, Desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles)

Clasificación por sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia	Muy rara
	Neutropenia, agranulocitosis	Desconocida
<i>Trastornos cardíacos</i>	Bradicardia, generalmente moderada y relacionada con la dosis.	Común
	Comienzo o empeoramiento de arritmias, a veces seguida de paro cardíaco (<i>Léase Advertencias e Interacciones</i>).	Poco común
	Trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular, bloqueo AV de varios grados) (<i>Léase Precauciones</i>).	Poco común
	Bradicardia marcada o paro sinusal en pacientes con disfunción del nodo sinusal y/o en adultos mayores.	Muy rara
	Torsade de pointes (<i>Léase Advertencias e Interacciones farmacodinámicas</i>).	Desconocida
<i>Trastornos endocrinos (Léase Advertencias y Precauciones)</i>	Hipotiroidismo	Común
	Hipertiroidismo a veces fatal	Común
	Aumento de creatinina en la sangre. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).	Muy rara

Clasificación por sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos oculares</i>	Microdepósitos corneales usualmente limitados al área debajo de la pupila. Pueden asociarse a halos coloreados ante luz resplandeciente o visión borrosa. Los microdepósitos corneales consisten de depósitos lipídicos complejos y son reversibles luego de discontinuar el tratamiento.	Muy común
	Neuropatía/ neuritis óptica que puede progresar a la ceguera (Léase <i>Advertencias</i>).	Muy rara
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Trastornos gastrointestinales benignos (náuseas, vómitos, disgeusia), ocurren usualmente con la dosis de carga y se resuelven reduciendo la dosis.	Muy común
	constipación	Común
	boca seca	Poco común
	Pancreatitis/ pancreatitis aguda	Desconocida
<i>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</i>	Granuloma, incluyendo granuloma de médula ósea	Desconocida
<i>Trastornos hepato biliares (Léase Advertencias y Precauciones)</i>	Incremento aislado de las transaminasas séricas, usualmente moderado (1,5 a 3 veces el rango normal), ocurre al inicio de la terapia. Pueden normalizarse reduciendo la dosis o incluso espontáneamente.	Muy común
	Trastornos hepáticos agudos con transaminasas séricas altas y/o ictericia, incluyendo falla hepática, que son a veces fatales.	Común
	Enfermedad hepática crónica (hepatitis pseudo-alcohólica, cirrosis) a veces fatal.	Muy rara
<i>Trastornos del sistema inmune</i>	Edema angioneurótico (edema de Quincke).	Desconocida
	Reacción anafiláctica/ anafilactoide incluyendo shock.	
<i>Exploraciones complementarias:</i>	Incremento de la creatinina sérica.	Muy rara
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	Disminución del apetito.	Desconocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Síndrome similar al Lupus o Lupus inducido por fármacos	Desconocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Temblor extrapiramidal, pesadillas, trastornos del sueño.	Común
	Neuropatía periférica sensitivo-motora y/o miopatía usualmente reversible al suspender el medicamento (Léase <i>Advertencias</i>).	Poco común
	Ataxia cerebelosa, hipertensión intracraneal benigna (pseudo-tumor cerebral), cefalea.	Muy rara
	Parkinsonismo, parosmia.	Desconocida
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Estado de confusión/ delirio, alucinaciones.	Desconocida
	Disminución de la libido	Común

Clasificación por sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas</i>	Epididimitis, impotencia.	Muy rara
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>	Toxicidad pulmonar (neumonitis alveolar/ intersticial o fibrosis, pleuritis, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada / BOOP), a veces fatal (Léase <i>Advertencias</i>).	Común
	Hemorragia pulmonar.	Desconocida
	Broncoespasmo en pacientes con falla respiratoria severa y especialmente en pacientes asmáticos.	Muy rara
	Síndrome agudo de insuficiencia respiratoria del adulto, a veces fatal, por lo general ocurre inmediatamente después de la cirugía (posible interacción con oxígeno en concentraciones altas) (Léase <i>Advertencias, Precauciones e Interacciones</i>).	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Fotosensibilidad (Léase <i>Precauciones</i>).	Muy común
	Pigmentación gris pizarra o piel azulada en caso de tratamiento prolongado con dosis diarias elevadas: estas pigmentaciones desaparecen lentamente luego de la discontinuación del tratamiento. Eczema.	Común
	Eritema durante la radioterapia, brotes de la piel (rash cutáneo) usualmente inespecíficos, dermatitis exfoliativa, alopecia.	Muy rara
	Urticaria, reacciones cutáneas severas algunas veces fatales incluyendo necrólisis epidérmica tóxica/ síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis bullosa y reacción a medicamentos con síntomas sistémicos y eosinofilia (DRESS).	Desconocida
<i>Trastornos vasculares</i>	Vasculitis	Muy rara
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:</i>	disfunción primaria del injerto (DPI) post trasplante cardíaco (ver sección <i>Advertencias y precauciones</i>)	Desconocida

SOBREDOSIS

Signos y Síntomas

De la sobredosis aguda con Amiodarona oral no hay mucha información disponible. Se han reportado unos pocos casos de bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco, taquicardia ventricular, torsade de pointes, falla circulatoria y daño hepático.

Manejo

El tratamiento debe ser sintomático. Ni la Amiodarona ni sus metabolitos son removidos con diálisis.

PRESENTACIONES

Cordarone® comprimidos:

Caja x 1 blíster x 5 comprimidos

Caja x 3 blísteres x 10 comprimidos

Caja x 1 blísteres x 2 comprimidos

No todas las presentaciones están disponibles en todos los mercados.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura no mayor a 30 °C.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

VENTA BAJO RECETA MÉDICA**FABRICADO POR**

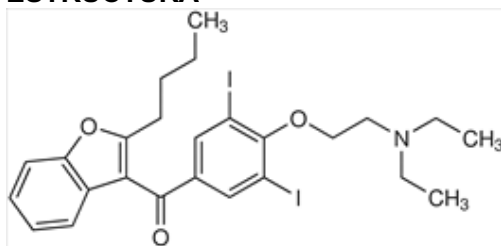
sanofi-aventis S.A., Ctra. C-35 (La Batlória-Hostalric) Km 63,09 17404 Riells I Viabrea(Girona) España.

Titular para Rep. Dom.: Sanofi-aventis de la República Dominicana S.A.

IMP./ DISTR.

sanofi-aventis del Ecuador S.A., Quito-Ecuador. sanofi-aventis de Guatemala S.A.
Bolivia: Quimiza Ltda.

Amiodarone CCDS v21_LRC 21/12/2018 + Actualización País de Referencia España – AEMPS.
Trangorex 200 mg comprimidos. Reg: 48048. Titular: sanofi-aventis, S.A. Revisión: enero 2022 - URL:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48048/FT_48048.html. Última revisión: abril 2022.

ESTRUCTURA**NOMBRE QUÍMICO**

2-butil -1-benzofuran-3-il)-[4-[2-(dietilamino)etoxi]-3,5-diidofenil]metanona

REVISIÓN LOCAL

06/05/2022

REFERENCIAS

- España – AEMPS.

Trangorex 200 mg comprimidos.

Reg: 48048.

Titular: sanofi-aventis, S.A.

Revisión: enero 2022

URL: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/48048/FT_48048.html

- CCDS V21 – LRC 21/12/2018

Cordarone[®]

Colombia / **solución inyectable** 3 mL contiene 150 mg

Tabletas 200 mg



<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

AMIODARONA

1 MARCA COMERCIAL DEL MEDICAMENTO

CORDARONE[®] INYECTABLE Y

CORDARONE[®] 200mg TABLETAS

2 COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

CORDARONE[®] INYECTABLE

Principio Activo: Cada ampolla de 3 mL contiene 150 mg de Amiodarona Clorhidrato, equivalente a 50,00 mg de Amiodarona Clorhidrato /mL **Excipientes c.s.:** Polisorbato 80, Alcohol bencílico, Agua para inyectables.

CORDARONE[®] 200mg TABLETAS

Principio Activo: Cada comprimido contiene: Amiodarona Clorhidrato 200.00 mg.

Excipientes c.s.: Lactosa en Polvo, Almidón de Maíz, Polivinilpirrolidona, Estearato de Magnesio, Sílica Coloidal.

3 FORMA FARMACEUTICA

Solución inyectable. Tabletas

4 INFORMACION CLINICA

4.1 INDICACIONES TERAPEUTICAS

Taquiarritmias supraventriculares nodales y ventriculares, síndrome de Wolff- Parkinson White.

4.2 POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

CORDARONE[®] INYECTABLE

Por razones de dosificación, no se deben utilizar concentraciones de menos de 2 ampollas en 500 ml. Use solo suero de glucosa isotónico.

No agregue ningún otro producto al líquido de infusión.

La amiodarona debe administrarse por vía venosa central, con la excepción de la reanimación cardiopulmonar en casos de paro cardíaco relacionado con fibrilación ventricular resistente a descargas eléctricas externas donde, en ausencia de una vía venosa central, la vía periférica puede ser utilizada (ver

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

"Advertencias y precauciones").

Trastornos graves del ritmo cardíaco cuando la vía oral no es adecuada, con la excepción de la reanimación cardiopulmonar en caso de paro cardíaco relacionado con fibrilación ventricular resistente a descargas eléctricas externas:

Perfusión venosa central

- Tratamiento de ataque: en promedio 5 mg / kg en suero de glucosa, pasado en 20 minutos a 2 horas y renovable de 2 a 3 veces en 24 horas.

La acción es a corto plazo, lo que requiere una mayor infusión.

- Tratamiento de mantenimiento: 10 a 20 mg / kg / día (promedio de 600 a 800 mg / 24 h, hasta 1.2 g / 24 h) en 250 ml de suero de glucosa durante unos días.

Tomar por vía oral (3 tabletas al día) desde el primer día de la infusión. Esta dosis puede aumentarse a 4 o 5 tabletas por día.

Reanimación cardiopulmonar en caso de paro cardíaco relacionado con fibrilación ventricular resistente a descargas eléctricas externas.

Con respecto al enfoque y también teniendo en cuenta la situación en la que se aplica esta indicación, se recomienda el uso de un catéter venoso central si está disponible de inmediato; de lo contrario, la administración se puede realizar mediante la vía periférica utilizando una vena grande y con un flujo lo más grande posible.

- La dosis intravenosa inicial es de 300 mg (o 5 mg / kg) diluida en 20 ml de suero de glucosa al 5% e inyectada rápidamente.
- Se puede considerar la administración intravenosa adicional de 150 mg (o 2.5 mg / kg) si la fibrilación ventricular es persistente.
- No agregue ningún otro producto a la jeringa.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y efectividad de la amiodarona en niños. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 5.1 y 5.2. Debido a la presencia de alcohol bencílico, este medicamento está contraindicado en lactantes prematuros, lactantes a término y niños menores de 3 años (ver secciones de Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones).

CORDARONE® 200mg TABLETAS
Vía Oral.

Tratamiento de ataque

El régimen de dosificación habitual es de 3 tabletas al día, durante 8 a 10 días. En algunos casos, el tratamiento del ataque podría usar dosis más altas (4 a 5 tabletas por día), siempre en periodos cortos y bajo monitoreo electrocardiográfico.

Tratamiento de mantenimiento

Busque la dosis efectiva mínima, variable según los pacientes, de 1/2 tableta por día (1 tableta cada dos días) a 2 tabletas todos los días.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y efectividad de la amiodarona en niños. Los datos disponibles actualmente se describen en las secciones 5.1 y 5.2.

4.3 CONTRAINDICACIONES

Aplicable a Tabletás y solución inyectable:

- Bradicardia sinusal, bloqueo sino-auricular, enfermedad del nódulo sinusal (riesgo de paro sinusal), trastorno de la conducción aurículo ventricular grave, a menos de que un marcapasos sea implementado.
- Terapia combinada con medicamentos que pueden inducir torsiones de puntas (torsade de pointes) (véase 4.5 "Interacciones medicamentosas").
- Disfunción tiroidea
- Hipersensibilidad al yodo o a amiodarona o a alguno de los excipientes.
- Embarazo: excepto en circunstancias excepcionales. (ver sección Embarazo)
- Lactancia (ver sección Lactancia)
- Contraindicado en el 2º y 3º trimestres de gestación y durante la lactancia

Aplicable a administración Intravenosa:

- Trastornos de la conducción bi-o tri-fascicular, a menos que esté instalado un marcapasos permanente o que el paciente se encuentre en una unidad de cuidados especiales y la amiodarona se use bajo el cubrimiento de marcapasos electrosistólico.
- Hipotensión arterial severa, colapso circulatorio.
- La inyección intravenosa está contraindicada en caso de hipotensión, insuficiencia respiratoria severa, miocardiopatía o insuficiencia cardíaca (posible empeoramiento).
- Bloqueo aurículo- ventricular
- Enfermedad del nodo sinusal

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

Las anteriores contraindicaciones no aplican cuando se utiliza amiodarona en el tratamiento de emergencia de reanimación cardiopulmonar de shock (desfibrilador) debido a fibrilación ventricular resistente.

La solución inyectable contiene alcohol bencílico, por lo que está contraindicado en neonatos y niños hasta los 3 años de edad.

4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

4.4.1 ADVERTENCIAS

Específicas a administración Intravenosa (véase también 4.3 Contraindicaciones)

- Generalmente, no se aconseja la inyección intravenosa debido a los riesgos hemodinámicos (hipotensión severa, colapso circulatorio); cuando sea posible, es preferible la infusión intravenosa.
- La inyección intravenosa debe ser utilizada sólo en emergencias en donde las terapias alternativas han fallado y sólo debe aplicarse en una unidad de cuidado intensivo bajo monitoreo continuo (ECG, presión arterial).
- La dosificación es aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. Excepto para los casos de reanimación cardiopulmonar por paro debido a fibrilación ventricular resistente, amiodarona deberá inyectarse en un periodo mínimo de 3 minutos. La inyección intravenosa no debe repetirse antes de 15 minutos después de la primera inyección, así haya sido una sola ampolla (posible colapso irreversible).
- No mezclar otras preparaciones en la misma jeringa. No inyectar otras preparaciones por la misma línea venosa. Si la amiodarona debe continuarse, debe hacerse por infusión intravenosa (véase 4.2).

Específicas para Tabletas

Desordenes cardíacos (véase 4.8. Reacciones Adversas):

El efecto farmacológico de amiodarona induce cambios en el electrocardiograma (ECG) como la prolongación del intervalo QT (relacionado con repolarización prolongada) con posible formación de ondas U. Sin embargo, estos cambios no reflejan toxicidad.

sanofi~aventis	Amiodarona
Información para prescribir	Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017

En pacientes de edad avanzada, el ritmo cardíaco puede disminuir en forma marcada.

El tratamiento debe ser interrumpido en caso de aparición de bloqueo A-V de 2º o de 3er grado, bloqueo sinoauricular o bloqueo bifascicular.

- *Disfunción primaria del injerto (PGD) post trasplante cardíaco:*

En estudios retrospectivos, el uso de amiodarona en el receptor de trasplante antes del trasplante de corazón se ha asociado con un mayor riesgo de DGP.

La PGD es una complicación potencialmente mortal del trasplante de corazón que se presenta como una disfunción izquierda, derecha o biventricular que ocurre dentro de las primeras 24 horas de la cirugía de trasplante para la cual no hay una causa secundaria identificable (consulte la Sección 11). El PGD grave puede ser irreversible.

Para los pacientes que están en la lista de espera de trasplante de corazón, se debe considerar el uso de un medicamento antiarrítmico alternativo lo antes posible antes del trasplante.

Hipertiroidismo (véase 4.4.2 Precauciones y 4.8. Reacciones Adversas):

El hipertiroidismo puede ocurrir durante el tratamiento con amiodarona o hasta varios meses después de suspenderse el tratamiento. Síntomas clínicos, usualmente leves, tales como pérdida de peso, inicio de arritmia, angina o insuficiencia cardíaca congestiva, aparecen y se debe alertar al médico. El diagnóstico se documenta por un claro descenso en los niveles de TSH sérica ultrasensible (usTSH). En tal caso, el tratamiento con amiodarona debe ser discontinuado. La recuperación usualmente ocurre dentro de unos pocos meses luego de la suspensión del tratamiento; la recuperación clínica precede a la normalización de las pruebas de función tiroidea. Los casos severos, con presencia clínica de tirotoxicosis, algunas veces fatales, requieren manejo terapéutico de emergencia. El tratamiento debe ajustarse a cada caso individual: medicamentos antitiroideos (que pueden no ser siempre efectivos), terapia corticoesteroide, betabloqueadores.

La Amiodarona inhibe la conversión periférica de tiroxina a triyodotironina y puede provocar cambios bioquímicos aislados en pacientes eutiroideos, no se requiere suspender el medicamento. Debe sospecharse hipotiroidismo si aparecen los siguientes signos clínicos: aumento de peso, intolerancia al frío, disminución de la actividad bradicardia excesiva. El diagnóstico se confirma por un incremento de TSH sérico. La función tiroidea se normaliza tres meses después de suspendido el medicamento. En caso de situaciones que amenazan con la vida, se puede administrar en combinación con L-tiroxina, ajustada de acuerdo a los niveles de TSH.

Desordenes neuromusculares (véase 4.8 Reacciones Adversas):

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

La amiodarona puede inducir neuropatía sensitiva y motora periférica y/o miopatía. La recuperación ocurre usualmente después de varios meses de la suspensión del medicamento, pero algunas veces puede ser incompleta.

Aplica a la Solución inyectable y Tabletas:

Desordenes cardíacos (véase 4.8. Reacciones Adversas):

Efectos proarrítmicos: Se ha reportado el inicio de nuevas arritmias o empeoramiento de arritmias tratadas, algunas veces fatales. En estos casos se debe evaluar la retirada de la amiodarona. Es importante, aunque difícil, diferenciar (evaluar) una posible falta de eficacia del medicamento, de un efecto proarrítmico, y si lo anterior se asocia con el empeoramiento de la condición cardíaca. Los efectos proarrítmicos son raros, y, generalmente ocurren en el contexto de factores que prolongan el segmento QT tales como las interacciones medicamentosas y/o los desórdenes hidroelectrolíticos (véase 4.5 *Interacciones* y 4.8 *Reacciones Adversas*). A pesar de la prolongación del intervalo QT, la amiodarona exhibe una baja actividad torsadogénica.

Bradycardia Severa (ver sección Interacciones):

Casos de bradicardia severa, potencialmente mortal, y bloqueo cardíaco se han observado cuando amiodarona es usada en combinación con sofosbuvir en combinación con otros antivirales de acción directa (AAD) contra el virus de hepatitis C, tales como daclatasvir, simeprevir, o ledipasvir. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de estos agentes con amiodarona.

Si no se puede evitar el uso concomitante con amiodarona, se recomienda que los pacientes sean monitoreados estrechamente cuando se inicie sofosbuvir en combinación con otros AAD. Los pacientes que son identificados de tener alto riesgo de bradiarritmia deben ser monitoreados continuamente al menos durante 48 horas, en un entorno clínico adecuado después de iniciar el tratamiento concomitante con sofosbuvir.

Debido a que el tiempo de vida media de amiodarona es extenso, debe llevarse a cabo un monitoreo adecuado en los pacientes que han discontinuado la amiodarona en los últimos meses y que están iniciando sofosbuvir en combinación con otros AAD.

Los pacientes que están recibiendo estas medicinas para hepatitis C con amiodarona, con o

sin otras medicinas que disminuyen la frecuencia cardíaca, deben ser advertidos de los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco y se les debe informar que deben buscar asesoría médica urgente si experimentan esos síntomas.

Desórdenes pulmonares (véase 4.8 Reacciones Adversas):

La aparición de disnea o de tos no productiva se puede asociar con toxicidad pulmonar tal como la neumonitis intersticial. Muy raros casos de neumonitis intersticial han sido reportados con amiodarona intravenosa. Debe realizarse una radiografía de tórax en pacientes que desarrollen disnea de esfuerzo aislada o asociada a deterioro de las condiciones generales de salud (fatiga, pérdida de peso, fiebre). La terapia con amiodarona debe ser reevaluada, ya que la neumonitis intersticial es generalmente reversible si el medicamento se suspende tempranamente (los signos clínicos usualmente se resuelven dentro de las siguientes 3 a 4 semanas, seguido de una mejoría pulmonar funcional y radiológica más lenta, dentro de los siguientes meses), y la terapia corticosteroide debería ser considerada.

En muy raras ocasiones se han observado casos de complicaciones respiratorias severas, algunas veces fatales, usualmente en el periodo inmediatamente posterior a cirugía (síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto); puede estar implicada una posible interacción con altas concentraciones de oxígeno. Ver sección 4.5 Interacciones y 4.8. Reacciones Adversas).

Desórdenes hepáticos (véase 4.8 Reacciones Adversas):

Se recomienda el monitoreo cerrado de las pruebas de función hepática (transaminasas) tan pronto como se inicia amiodarona y regularmente durante el tratamiento. Pueden ocurrir trastornos hepáticos agudos (incluyendo insuficiencia hepatocelular severa o falla hepática, algunas veces fatal) y trastornos hepáticos crónicos con las formulaciones orales e intravenosas y dentro de las primeras 24 horas de la administración de amiodarona IV. En consecuencia, la dosificación de amiodarona debe reducirse o discontinuarse si el incremento de las transaminasas excede tres veces el rango normal.

Los signos clínicos y biológicos de los desórdenes hepáticos crónicos debido a amiodarona oral pueden ser mínimos (posible hepatomegalia o aumento de hasta 5 veces del rango normal de transaminasas). Estas anomalías usualmente son reversibles cuando se suspende el tratamiento pero se han informado casos fatales.

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

Desordenes oculares (véase 4.8 Reacciones Adversas):

Si aparece visión borrosa o disminución de la agudeza visual, debe realizarse rápidamente una valoración oftalmológica completa que incluya examen de fondo del ojo. La aparición de neuropatía óptica y/o neuritis óptica requiere la discontinuación del tratamiento con amiodarona debido a la potencial progresión a la ceguera.

Reacciones bullosas severas:

Reacciones cutáneas que amenazan la vida o incluso fatales: Síndrome de Stevens- Johnson (SSJ), ó Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), (ver sección

4.8 Reacciones Adversas). Si se presentan síntomas de SSJ ó NET (ejemplo: rash cutáneo progresivo a menudo con ampollas o lesiones mucosas), el tratamiento con amiodarona debe discontinuarse inmediatamente.

Se debe realizar monitorización en todos los casos anteriores, durante y después de iniciado el tratamiento con amiodarona.

Interacciones medicamentosas (véase 4.5 Interacciones):

No se recomienda el uso concomitante de amiodarona con los siguientes medicamentos: betabloqueadores, antagonistas de los canales de calcio que disminuyan la frecuencia cardiaca (verapamilo, diltiazem), laxantes estimulantes que puedan producir hipocalcemia.

4.4.2 PRECAUCIONES

Aplica a administración intravenosa

La vía intravenosa debe emplearse cuando sea necesaria una respuesta rápida. Únicamente debe utilizarse en una unidad de cuidados especiales para monitorización cardíaca y reanimación cardiopulmonar (control con ECG, presión arterial).

Para evitar las reacciones en el sitio de la inyección, cuando sea posible, la amiodarona IV debe ser administrada a través de una línea venosa central (véase 4.8 Reacciones adversas).

Debe tenerse precaución en caso de hipotensión, insuficiencia respiratoria severa y falla cardiaca severa o descompensada.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de amiodarona en pacientes pediátricos. Por lo

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

tanto, su uso en pacientes pediátricos no se recomienda.

Las ampollas de amiodarona inyectable contienen alcohol bencílico (véase *sección 2 Composición*). Existen reportes de casos fatales de síndrome de jadeo (“gasping”) en neonatos (menores de un mes de edad) luego de la administración de soluciones intravenosas que contienen este preservante. Los síntomas incluyen inicio dramático del síndrome de jadeo, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular.

Anestesia (véase *4.5 Interacciones*):

Antes de cirugía, el anestesiólogo debe ser informado que el paciente se encuentra recibiendo amiodarona.

Aplica a Tabletas

Ya que los efectos indeseables (véase *4.8*) están usualmente relacionados con la dosis, debería administrarse la dosis de mantenimiento mínima efectiva.

Los pacientes deben ser instruidos acerca de evitar la exposición al sol y el uso de medidas protectoras durante la terapia (véase *4.8 Reacciones Adversas*).

Monitoreo (véase *4.4.1 Advertencias y 4.8 Reacciones Adversas*)

Antes de iniciar amiodarona se recomienda realizar ECG y medición de potasio sérico. Se recomienda monitorear transaminasas (véase *4.4.1 Advertencias*) y ECG durante el tratamiento.

Además, como la amiodarona puede inducir hipotiroidismo o hipertiroidismo, particularmente en pacientes con antecedentes personales de trastornos tiroideos, se recomienda la vigilancia clínica y biológica (TSH ultrasensible) antes de iniciar la amiodarona. Dicha vigilancia debe realizarse durante el tratamiento, así como varios meses después de discontinuarlo. Cuando se sospeche disfunción tiroidea debe medirse el nivel sérico de TSH ultrasensible.

En particular, en el contexto de la administración crónica de medicamentos antiarrítmicos, han sido reportados casos de incremento en el umbral de desfibrilación ventricular y/o de estimulación de los marcapasos o de los dispositivos desfibrilador cardiovertor implantable, afectando potencialmente su eficacia. Por lo tanto, se recomienda una verificación repetida del funcionamiento del equipo, antes y durante el tratamiento con amiodarona.

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

Anormalidades tiroideas (véase 4.8 Reacciones Adversas):

La amiodarona contiene yodo y, por lo tanto, puede interferir con la captación de yodo radioactivo. Sin embargo, las pruebas de función tiroidea (T3 libre, T4 libre y TSH ultrasensible) permanecen interpretables. La amiodarona inhibe la conversión periférica de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3) y puede ocasionar cambios bioquímicos aislados (incremento del T4 libre sérico, con T3 libre ligeramente disminuido o aún normal) en pacientes clínicamente eutiroideos. En tales casos, no existe razón para discontinuar el tratamiento con amiodarona. Se debe sospechar hipotiroidismo si los siguientes signos clínicos, usualmente leves, ocurren: aumento de peso, intolerancia al frío, reducción de la actividad, bradicardia excesiva. El diagnóstico se documenta por un claro incremento en la TSH ultrasensible sérica. El eutiroidismo se obtiene usualmente luego de uno a tres meses de la discontinuación del tratamiento. En situaciones que amenacen la vida, la terapia con amiodarona puede continuarse en combinación con L-tiroxina. La dosis de L-tiroxina debe ajustarse de acuerdo con los niveles de TSH.

Pacientes pediátricos: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de amiodarona en pacientes pediátricos. Por lo tanto, su uso en pacientes pediátricos no se recomienda.

Anestesia (véase 4.5 Interacciones y 4.8 Reacciones Adversas): Antes de la cirugía, el anestesiólogo debe ser informado que el paciente se encuentra recibiendo amiodarona.

Lactosa: el medicamento contiene lactosa monohidrato. No deben tomar este medicamento los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp ó problemas de absorción de glucosa o galactosa.

Trastornos electrolíticos: la hipocalcemia puede modificar los efectos de la Amiodarona e incrementar la prolongación del intervalo QT y el riesgo de torsades de pointes. Debe corregirse el déficit de potasio sérico antes de iniciar tratamiento con Amiodarona.

La amiodarona hace parte de los inhibidores débiles del CYP3A4, por lo que se debe tener precauciones en el metabolismo de ciertos medicamentos como lomitapide, antiretrovirales, etc.

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

4.5 INTERACCIÓN

4.5.1 INTERACCIONES FARMACODINAMICAS

- **Medicamentos que inducen Torsiones de punta (Torsade de pointes)**

- Agentes antiarrítmicos de clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida), Antiarrítmicos de clase III (dofetilida, ibutilida, sotalol), Otros fármacos, tales como bepridil, cisaprida, difemanilo, eritromicina IV, mizolastina, vincamina IV, moxifloxacina, espiramicina IV, Sultopride Mayor riesgo de arritmias ventriculares, especialmente torsades de pointes.

Estas contraindicaciones no se aplican cuando se utiliza amiodarona en la reanimación cardiopulmonar para paros cardíacos relacionados con la fibrilación ventricular resistente a descargas eléctricas externas.

- Agentes no antiarrítmicos tales como vincamina, algunos agentes neurolépticos, cisaprida, eritromicina IV, pentamidina (en caso de administración parenteral), puesto que existe aumento del riesgo de torsiones de puntas (*torsade de pointes*), potencialmente letal.

- **Medicamentos que prolongan el segmento QT.**

La coadministración de amiodarona con medicamentos que prolongan el intervalo QT debe hacerse basado en una evaluación cuidadosa del riesgo potencial y de los beneficios en cada paciente, ya que el riesgo de Torsiones de Puntas puede incrementarse (ver 4.4.1. Advertencias) y los pacientes deben ser monitoreados por prolongación de QT.

La administración de fluoroquinolonas debe evitarse en pacientes tratados con amiodarona.

Algunos medicamentos que podrían prolongar el intervalo QT son antibióticos (macrólidos, imidazoles), antihistamínicos (terfenadina, astemizol), antidepresivos (fenotiazinas: clorpromazina, tioridazina), imipraminas, amitriptilina), tetracíclicos, haloperidol, antagonistas colinérgicos (cisapride, insecticidas organofosforados), antagonistas o inhibidores de los receptores serotoninérgicos, diuréticos, inotrópicos, citratos, vasodilatadores.

En caso de coadministrar estos medicamentos, los pacientes deberán ser monitoreados en busca de prolongación del segmento QT.

Las bradiarritmias marcadas o disturbios hidroelectrolíticos como la hipokalemia, hipomagnesemia, desnutrición, anomalías metabólicas, daño del sistema nervioso, hemorragias, hematomas, podrían prolongar el segmento QT con la coadministración de amiodarona.

- **Medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca o causan desordenes del automatismo o de la conducción.**

No se recomienda terapia combinada con los siguientes medicamentos:

- Betabloqueadores e inhibidores de los canales de calcio que disminuyan la frecuencia cardíaca (verapamilo, diltiazem) puesto que pueden presentarse trastornos de la conducción y el automatismo (bradicardia excesiva).

- **Agentes que pueden inducir hipocalemia**

La terapia combinada con los siguientes medicamentos no está recomendada:

- Agentes laxantes estimulantes que pueden causar hipocalemia y aumentar, por tanto, el riesgo de “*torsade de pointes*”. Se deben usar otros tipos de laxantes.

Se debe tener precaución cuando se usan los siguientes medicamentos en combinación con Cordarone®:

- Diuréticos inductores de hipocalemia, solos o combinados.
- Corticosteroides sistémicos (gluco o mineralocorticoides), tetracosáctido.
- Anfotericina B (IV)

Es necesario prevenir la aparición de hipocalemia (y corregirla cuando se presenta); el intervalo QT debe ser monitoreado y, en caso de presentarse “*torsade de pointes*”, no deben administrarse compuestos antiarrítmicos (debe colocarse marcapasos ventricular; puede usarse magnesio IV).

- **Anestesia General. Véase sección 4.4.2. Precauciones y 4.8. Reacciones Adversas.**

Complicaciones potencialmente severas han sido reportadas en pacientes bajo anestesia general: bradicardia (que no responde a atropina), hipotensión, desordenes de conducción, y disminución del gasto cardíaco.

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

Han sido observados, muy raramente, casos de complicaciones respiratorias severas (síndrome de angustia respiratoria aguda en adultos) a veces fatales, usualmente durante el periodo inmediatamente después de la cirugía. Una posible interacción con concentraciones altas de oxígeno puede estar implicadas.

4.5.2 EFECTOS DE CORDARONE SOBRE OTROS PRODUCTOS MEDICINALES

Amiodarona y/o su metabolito, desetilamiodarona, inhibe las vías CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 y P-glicoproteína pudiendo producir un aumento en la exposición de sus sustratos.

Debido a la larga vida media de amiodarona, las interacciones pueden ser observadas por varios meses después de discontinuar la amiodarona.

- **Substratos PgP**

Amiodarona es un inhibidor de la P-gp. La coadministración con sustratos P- gp pueden resultar en un incremento de su exposición.

- **Digitálicos**

Alteraciones del automatismo (excesiva bradicardia) y de la conducción atrioventricular (acción sinérgica) pueden ocurrir; adicionalmente un incremento en los niveles plasmáticos de digoxina se puede presentar debido a la disminución en el aclaramiento de la creatinina.

La actividad cardíaca (EKG) y los niveles de digoxina en plasma se deben monitorear, y los pacientes deben ser observados buscando signos clínicos de toxicidad por digitálicos. Puede ser necesario ajustar la dosis del tratamiento con digitálicos.

- **Dabigatran**

Se debe tener precaución cuando amiodarona es coadministrada con dabigatran, debido al riesgo de sangrado, Puede ser necesario ajustar la dosis de dabigatran de acuerdo a las sugerencias de su información prescriptiva.

- **Sustratos de las CYP 2C9**

La amiodarona puede elevar las concentraciones de los sustratos de la CYP2C9 como la warfarina o fenitoína por inhibición del citocromo P450 2C9.

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

- Warfarina

La combinación de la warfarina con amiodarona puede exacerbar el efecto de los anticoagulantes orales e incrementar el riesgo de sangrado. Es necesario monitorear los niveles de protrombina (INR) más regularmente y ajustar la dosis oral de los agentes anticoagulantes durante el tratamiento con amiodarona y después de discontinuar el tratamiento con amiodarona.

- Fenitoína

La combinación de fenitoína con amiodarona puede, llevar a sobredosis de fenitoína, produciendo signos neurológicos. Debe realizarse vigilancia clínica y la dosis de fenitoína debe reducirse tan pronto como aparezcan signos de sobredosificación; debe hacerse determinación de los niveles plasmáticos de fenitoína.

- **Sustratos de la CYP2D6**

- Flecainida:

La amiodarona eleva las concentraciones plasmáticas de flecainida por inhibición del citocromo CYP 2D6; por lo tanto, debe hacerse ajuste de la dosis de flecainida.

- **Sustratos de la P450 3A4:**

Cuando estos medicamentos se coadministran con amiodarona, un inhibidor del CYP 3A4, se puede originar un mayor nivel de sus concentraciones plasmáticas, y esto podría conducir a un posible incremento de su toxicidad:

- Ciclosporina: Su combinación con amiodarona puede incrementar los niveles plasmáticos de ciclosporina. Debe ajustarse la dosificación.
- Fentanilo: Su combinación con amiodarona puede incrementar los efectos farmacológicos del fentanilo e incrementar el riesgo de su toxicidad.
- Estatinas: El riesgo de toxicidad muscular (ej. rabdomiolisis) está incrementado por la administración concomitante de amiodarona con las estatinas metabolizadas por la vía CYP 3A4 tales como: simvastatina, atorvastatina y lovastatina. Se recomienda el uso de estatinas no metabolizadas por la vía CYP 3A4 cuando se deban coadministrar con amiodarona.
- Otras drogas metabolizadas por CYP 3A4: Lidocaína, tacrolimus, sildenafilo, midazolam, triazolam, dihidroergotamina, ergotamina , colchicina.

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

4.5.3 EFECTO DE OTROS PRODUCTOS SOBRE CORDARONE

Los inhibidores de la CYP3A4 y de la CYP2C8 pueden tener un potencial para inhibir el metabolismo de la amiodarona e incrementar su exposición.

Es recomendado evitar el consumo de los inhibidores de la CYP3A4 (Ej. Jugo de toronja y algunos productos medicinales) durante el tratamiento con amiodarona.

4.5.4 INTERACCIONES DE OTROS MEDICAMENTOS CON CORDARONE (Véase

4.4.1. Advertencias):

La coadministración de amiodarona con sofosbuvir solo o en combinación con otros antiviral de acción directa (como daclatasvir, simeprevir, o ledipasvir) no se recomienda y puede conducir a una bradicardia sintomática seria. Se desconoce el mecanismo de este efecto de bradicardia.

Si la coadministración no puede ser evitada, se recomienda monitoreo cardiaco.

4.6 EMBARAZO Y

LACTANCIA

Embarazo:

Debido a sus efectos sobre la glándula tiroidea fetal, amiodarona está contraindicada durante el embarazo, excepto, salvo alguna circunstancia excepcional, si los beneficios sobrepasan a los riesgos.

Lactancia:

Amiodarona se excreta en cantidades significativas en la leche materna y, por tanto, está contraindicada en madres lactando.

4.7 EFECTO SOBRE LA HABILIDAD DE CONDUCIR Y EL USO DE MAQUINARIA

De acuerdo con los datos de seguridad de amiodarona, no hay evidencia de que perjudique la habilidad de conducir vehículos u operar maquinaria.

sanofi~aventis Información para prescribir	Amiodarona Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017
---	---

4.8 REACCIONES ADVERSAS

La siguiente frecuencia de puntuación CIOMS es usada cuando aplique:

Muy Común ($\geq 10\%$), Común ($\geq 1\%$ y $< 10\%$), Poco Común ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$), Raro (≥ 0.01 y $< 0.1\%$), Muy Raro ($< 0.01\%$). No conocido (no puede estimarse a partir de datos disponibles).

Aplica a administración Intravenosa

REACCION ADVERSA	FRECUENCIA
Desórdenes del Sistema linfático y sangre	
Neutropenia, agranulocitosis	No conocida
Desordenes cardíacos	
Bradicardia, generalmente moderada	Común
Inicio o empeoramiento de arritmia, algunas veces seguido de paro cardíaco	Muy raro
Marcada bradicardia, paro sinusal requiriendo discontinuar la amiodarona especialmente en pacientes con disfunción del nodo sinusal y /o en pacientes de edad avanzada	Muy raro
Torsión de Puntas (Torsade de Pointes) (ver 4.4.1. Advertencias y 4.5.1 Interacciones)	No conocida
Trastornos Endocrinos	
Hipertiroidismo	No conocida
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)	Muy raro
Trastornos Oculares	
Neuropatía óptica / neuritis que puede progresar a ceguera (Ver 5. Advertencias.	No conocida
Trastornos Gastrointestinales	
Náuseas	Muy raro
Pancreatitis, pancreatitis aguda	No conocida
Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración	
Reacciones en el sitio de administración como son, dolor, eritema, edema, necrosis, extravasación, infiltración, inflamación, induración, tromboflebitis, flebitis, celulitis,	Común
Trastornos Hepatobiliares	

sanofi~aventis Información para prescribir	Amiodarona Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017	
Incremento aislado de transaminasas séricas, lo cual es usualmente moderado (1.5 a 3 veces el rango normal) al inicio de la terapia. Esto retorna a la normalidad con la reducción de la dosis o incluso de forma espontánea.	Muy raro	
Trastornos agudos del hígado, con altas transaminasas séricas y /o ictericia, incluyendo falla hepática, algunas veces fatal.	Muy raro	
Trastornos del Sistema Inmune		
Shock anafiláctico	Muy raro	
Edema angioneurótico (Edema Quinckes)	No conocida	
Trastornos del Tejido conectivo y musculoesquelético		
Dolor de espalda	No conocida	
Trastornos del sistema nervioso		
Hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebral), dolor de cabeza.	Muy raro	
Trastornos psiquiátricos		
Confusión, delirio, alucinaciones	No conocida	
Trastornos del sistema reproductivo y del seno		
Decrecimiento de la libido	No conocida	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Pneumonitis intersticial ó fibrosis, algunas veces fatal. Ver 5. Advertencias.	Muy raro	
Complicaciones respiratorias severas (síndrome de sufrimiento respiratorio agudo del adulto),	Muy raro	
Broncoespasmo y/o apnea en caso de falla respiratoria severa y especialmente en pacientes asmáticos.	Muy raro	
Trastornos en tejido subcutáneo y piel		
Sudoración	Muy raro	

sanofi~aventis	Amiodarona	
Información para prescribir	Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017	
Eczema, urticaria, reacciones severas en la piel, algunas veces fatales, incluyendo Necrólisis Epidérmica Tóxica / Síndrome de Stevens Johnson, Dermatitis Bullosa y reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos.	No conocida	
Trastornos vasculares		
Disminución en la presión arterial, usualmente moderada a transitoria. Se han reportado casos de hipotensión severa o colapso posterior a una sobredosis o a una inyección muy rápida.	Común	
Sofocos	Muy raro	
<i>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones procesales</i>		
Disfunción del injerto primario después del trasplante cardíaco (ver Sección 5)	Desconocida	

Toxicidad cardíaca, pulmonar, hepática de forma frecuente, relacionada con la dosis.

Aplica a Tabletas:

REACCION ADVERSA	FRECUENCIA
Desórdenes del Sistema linfático y sangre	
Anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia	Muy raro
Neutropenia, agranulocitosis	No conocida
Desordenes cardíacos	
Bradycardia, generalmente moderada y relacionada con la dosis	Común
Inicio o empeoramiento de arritmia, algunas veces seguido de paro cardíaco	Poco común

sanofi~aventis Información para prescribir	Amiodarona Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017	
Trastornos de la conducción (bloqueo sinoatrial, bloqueo AV de varios grados)	Poco común	
Bradicardia marcada, ó paro sinusal en pacientes con disfunción del nodo sinusal y/o en pacientes de edad avanzada	Muy raro	
Torsión de Puntas (Torsade de Pointes). Ver 4.4.1 Advertencias y 4.5.1 Interacciones Farmacodinámicas	No conocida	
Trastornos Endocrinos		
Hipotiroidismo	Común	
Hipertiroidismo algunas veces fatal	Común	
Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH)	Muy raro	
Trastornos oculares		
<p>Microdepósitos corneales usualmente limitado al área bajo la pupila. Pueden ser asociados con halos de colores con luces deslumbrantes ó visión borrosa.</p> <p>Microdepósitos corneales que consisten en depósitos de lípidos complejos y son reversibles después de discontinuarse el tratamiento.</p>	Muy común	
Neuropatía óptica / neuritis que puede progresar a ceguera	Muy raro	
Trastornos Gastrointestinales		
Trastornos gastrointestinales benignos (náuseas, vómito, disgeusia) usualmente ocurren con dosis de carga y se resuelven con reducción de la dosis.	Muy común	

sanofi~aventis Información para prescribir	<p style="text-align: center;">Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>	
Pancreatitis , pancreatitis aguda, boca seca, constipación	No conocida	
Trastornos Generales y condiciones en el sitio de administración		
Granuloma, incluyendo granuloma de médula ósea	No conocida	
Trastornos Hepatobiliares		
Incremento aislado de transaminasas séricas, lo cual es usualmente moderado (1.5 a 3 veces el rango normal) y ocurre al inicio de la terapia. Retorna a la normalidad con la reducción de la dosis o incluso de forma espontánea.	Muy común	
Trastornos hepáticos agudos, con elevación de transaminasas séricas y /o ictericia, incluyendo falla hepática, algunas veces fatal.	Común	
Enfermedad hepática crónica (hepatitis pseudoalcohólica, cirrosis), algunas veces fatal	Muy raro	
Trastornos del Sistema Inmune		
Edema angioneurótico (Edema Quinckes)	No conocida	
Reacciones incluyendo shock anafiláctico/ anafilactoide	Muy rara	
Exámenes de laboratorio		
Incremento de creatinina sérica	Muy raro	
Trastornos de la Nutrición y del metabolismo		
Disminución del apetito	No conocida	
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético		

sanofi~aventis Información para prescribir	Amiodarona Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017	
Síndrome de Lupus	No conocida	
Trastornos del sistema nervioso		
Temblor extrapiramidal, pesadillas, desordenes del sueño	Común	
Neuropatía periférica sensorial y motora y /o miopatía, usualmente reversible con la discontinuación del medicamento. Ver sección Advertencias.	Poco común	
Ataxia cerebelosa, hipertensión intracraneal benigna (pseudo tumor cerebral), dolor de cabeza	Muy raro	
Parkinsonismo, parosmia	No conocida	
Trastornos Psiquiátricos		
Estado de confusión, delirio, alucinación	No conocida	
Trastornos del sistema reproductivo y del seno		
Epididimitis, impotencia	Muy raro	
Disminución de la libido	No conocida	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales		
Toxicidad pulmonar (alveolar/ neumonitis intersticial ó fibrosis,	Común	

sanofi~aventis Información para prescribir	Amiodarona Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017
---	---

pleuritis, bronquiolitis, neumonía obliterante /BOOP), algunas veces fatal.	
Hemorragia pulmonar	No conocida
Broncoespasmo en pacientes con falla respiratoria severa y especialmente en pacientes asmáticos. Síndrome de angustia respiratoria aguda en el adulto, algunas veces fatal, generalmente después de la cirugía (posible interacción con altas concentraciones de oxígeno).	Muy raro
Trastornos en tejido subcutáneo y piel	
Fotosensibilidad	Muy común
Pigmentaciones grises ó azuladas en la piel en caso de tratamiento prolongado con dosis diarias altas, éstas pigmentaciones desaparecen lentamente después de que se descontinúe el tratamiento.	Común
Eritema durante el curso de radioterapia, erupciones de la piel, usualmente no específicas, dermatitis exfoliativa, alopecia.	Muy raro
Eczema, urticaria, reacciones severas de la piel algunas veces fatal, incluyendo necrólisis epidérmica tóxica / Síndrome de Stevens Johnson, dermatitis bullosa y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.	No conocida
Desórdenes Vasculares	
Vasculitis	Muy raro

4.9 SOBREDOSIFICACIÓN

4.9.1. Signos y síntomas

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

No existe información disponible acerca de sobredosificación con amiodarona intravenosa.

No se dispone de mucha información acerca de sobredosificación aguda con amiodarona oral. Se han informado unos pocos casos de bradicardia sinusal, bloqueo cardiaco, taquicardia ventricular, “*torsade de pointes*”, falla circulatoria y daño hepático.

4.9.2 Manejo

El tratamiento debe ser sintomático. Ni la amiodarona ni sus metabolitos son eliminados durante la diálisis.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

- Prolongación de la fase 3 del potencial de acción debido principalmente a una disminución en la corriente del potasio (clase III de la clasificación de Vaughan Williams); esta prolongación no se relaciona con la frecuencia cardiaca.
- Reducción del automatismo sinusal que lleva a bradicardia y que no responde a la administración de atropina.
- Efecto adrenofrenador alfa y beta.
- Enlentecimiento de la conducción sinoauricular, auricular y nodal tanto más marcada cuanto más rápido es el ritmo.
- Ningún cambio en la conducción intraventricular.
- Aumento del periodo refractario y disminución de la excitabilidad miocárdica a nivel auricular, nodal y ventricular.
- Enlentecimiento de la conducción y prolongación de los periodos refractarios en vías accesorias auriculoventriculares.

Por otra parte, teniendo en cuenta el uso de amiodarona en resucitación cardiopulmonar :

La seguridad y eficacia de la amiodarona IV en pacientes con paro cardiaco fuera del hospital debido a fibrilación ventricular resistente al choque (desfibrilador) han sido evaluadas en dos estudios doble-ciegos: el estudio ARREST (una comparación de amiodarona con placebo), y el estudio ALIVE (una comparación de amiodarona con

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

lidocaína). El desenlace primario de los dos estudios fue supervivencia hasta la admisión al hospital. En el estudio ARREST, 504 pacientes con paro cardíaco fuera del hospital resultante de fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso resistente a tres o más impulsos de desfibrilación y epinefrina, fueron asignados aleatoriamente a amiodarona 300 mg diluida en 20 mL de dextrosa al 5% inyectada rápidamente en una vena periférica (246 pacientes) o a placebo (258 pacientes). De los 197 pacientes (39%) que sobrevivieron para ser admitidos al hospital, la amiodarona aumentó significativamente las probabilidades de ser reanimado y admitido al hospital: 44% en el grupo de amiodarona frente a 34% en el grupo de placebo respectivamente [p = 0,031. Después de hecho el ajuste para otros predictores independientes del desenlace, la razón de momio ajustada para la supervivencia hasta la admisión al hospital en el grupo de amiodarona comparada con el grupo de placebo fue de 1,6 (intervalo de confianza del 95%, 1,1 a 2,4; p = 0,02).

Más pacientes del grupo de amiodarona que del grupo de placebo habían presentado hipotensión (59% frente a 25%, p = 0,04) o bradicardia (41% frente a 25%, p = 0,004).

En el estudio ALIVE, 347 pacientes con fibrilación ventricular resistente a tres impulsos de desfibrilación, epinefrina, y un impulso adicional de desfibrilación, o con recurrencia de la fibrilación ventricular después de desfibrilación inicialmente exitosa, fueron asignados aleatoriamente a recibir amiodarona (5 mg por kilogramo de peso corporal estimado diluida en 30 mL de dextrosa al 5%) y placebo idéntico a lidocaína, o lidocaína (1,5 mg por kilogramo a una concentración de 10 mg por mililitro) y placebo idéntico a amiodarona que contenía el mismo diluyente (polisorbato 80). De los 347 pacientes reclutados, los de amiodarona experimentaron un aumento significativamente de las probabilidades de ser reanimados y admitidos al hospital: 22,8% en el grupo de amiodarona (41 pacientes de 180) y 12% en el grupo de lidocaína (20 pacientes de 167) [p = 0,0091. Después de hecho el ajuste de otros factores que pueden influenciar la probabilidad de supervivencia, la razón de momio ajustada para la supervivencia hasta la admisión al hospital en receptores de amiodarona comparados con receptores de lidocaína fue de 2,49 (intervalo de confianza del 95%, 1,28 a 4,85; p=0,007).

No hubo diferencias entre los grupos de tratamiento en las proporciones de pacientes que necesitaron tratamiento para la bradicardia con atropina o tratamiento presor con dopamina o en las proporciones de los pacientes que recibieron lidocaína a rótulo abierto.

La proporción de pacientes en quienes sobrevino asistolia después del impulso de

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

desfibrilación luego de la administración del medicamento inicial del estudio fue significativamente más alto en el grupo de lidocaína (28,9%) que en el grupo de amiodarona (18,4%), $p = 0,04$.

5.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Amiodarona es metabolizada prioritariamente por la CYP3A4 y también por la CYP2C8. Amiodarona y su metabolito, desetilamiodarona, exhibe un potencial *in vitro* para inhibir la CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 y 2C8. Amiodarona y desetilamiodarona tienen también potencial para inhibir algunos transportadores como la P-gp y el transportador catión orgánico (OCT2). (Un estudio mostró un incremento del 1.1% en la concentración de creatinina (un sustrato de OCT 2) Información *In vivo* describe las interacciones con amiodarona sobre CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 y sobre sustratos de la P-gp. Por vía oral, la amiodarona es absorbida en forma lenta y variable. Tiene una distribución de volumen amplia y variable, debido a su acumulación extensa en varios tejidos (adiposo, órganos altamente perfundidos como: hígado, pulmón y bazo).

Su biodisponibilidad oral varía entre 30 y 80% de acuerdo con cada paciente. Luego de la administración, las concentraciones plasmáticas se alcanzan después de 3 a 7 horas. Los efectos terapéuticos son usualmente obtenidos luego de una semana, dependiendo de la dosis de carga.

La amiodarona tiene una vida media larga y demuestra una variabilidad individual considerable (de 20 a 100 días). Durante los primeros días, el medicamento se acumula en casi todos los tejidos, especialmente el tejido adiposo. Su eliminación ocurre después de varios días y la concentración plasmática estable se alcanza entre uno y varios meses, dependiendo individualmente de cada paciente.

Debido a las características anteriormente mencionadas, deben emplearse dosis de carga para obtener rápidamente los niveles séricos necesarios y de esta forma, ejercer su efecto terapéutico.

Cada 200 mg de amiodarona contienen 75 mg de yodo de lo que se estima que se libera 6 mg en forma libre. La amiodarona se elimina principalmente por la bilis y las heces. La

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

excreción renal es nula.

La no excreción renal permite dosis estándar para pacientes con falla renal. Luego de suspender el tratamiento, la eliminación continúa por varios meses. Se debe tomar en cuenta la persistencia de efectos farmacodinámicos de 10 días a un mes.

6. DATOS DE SEGURIDAD NO CLINICOS

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratas, la amiodarona causó un aumento de los tumores foliculares de la glándula tiroides (adenomas y/o carcinomas) en ambos sexos con exposiciones clínicamente relevantes. Dado que los hallazgos de mutagenicidad fueron negativos, se propone un mecanismo epigenético y no genotóxico para este tipo de inducción tumoral.

En el ratón no se observaron carcinomas, pero sí una hiperplasia folicular de la tiroides dosis- dependiente fue observada. Estos efectos sobre la glándula tiroides en ratas y ratones muy probablemente se deben a efectos de la amiodarona sobre la síntesis y / o liberación y entrega de las hormonas de la glándula tiroidea. Se considera de baja relevancia estos hallazgos.

7. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

7.1 INCOMPATIBILIDADES

El uso de equipos médicos ó dispositivos médicos que contengan plastificantes como el DEHP (di-2-etilhexil-ftalato) en presencia de amiodarona puede ocasionar lixiviación del DEHP. Para minimizar la exposición del paciente al DEHP, la dilución final de amiodarona para infusión puede ser administrada preferiblemente a través de equipos que no contengan DEHP.

7.2 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y TIEMPO DE VIDA UTIL **Cordarone®**

inyectable debe ser almacenado a temperatura inferior a 25°C y protegido de la luz.

Tiempo de vida útil: 2 años.

Cordarone® Comprimidos debe ser almacenado a temperatura inferior a 30°C y protegido de la luz.

<p>sanofi~aventis</p> <p>Información para prescribir</p>	<p>Amiodarona</p> <p>Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Marzo 2019 Reemplaza versión CCDS-V20-LRC-23-Junio-2016 Revisión Octubre 2017</p>
--	---

Tiempo de vida útil: 3 años

7.3 PRESENTACIONES

Cordarone® Inyectable: Caja x 6 Ampollas de 3 mL.

Cordarone Tabletas: Caja x 10, x 30, x 60 tabletas en Blíster PVC/Aluminio.

7.4 PREPARACION Y MANEJO:

A causa de las características farmacéuticas, no deben usarse concentraciones inferiores a 600 mg/litro. Para la dilución, únicamente debe usarse dextrosa en solución al 5%.

No mezclar con otras preparaciones en la solución para infusión.

7.5 REGISTRO SANITARIO :

Cordarone® Inyectable: INVIMA 2015M-007030-R3

Cordarone 200mg Tabletas: INVIMA 2015M-007029-R3

MEDICAMENTO DE PRESCRIPCION MÉDICA

- Cordarone 200 mg comprimidos rompibles. ANSM. Tomado de: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64408662&typedoc=R> el 12/09/2019
- CORDARONE 150 mg / 3ml solución inyectable en ampolla (IV) ANSM. Tomado de: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62305927&typedoc=R> el 12/09/2019

Versión actualizada CCDS-V21-LRC-21-Diciembre-2018 Revisión Septiembre de 2019

Cordarone[®]

Perú / **solución inyectable 150 mg / 3 mL**



CORDARONE

Amiodarona Clorhidrato

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CORDARONE

Amiodarona clorhidrato 150 mg/3 mL

Solución inyectable

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Cada Ampolla de 3mL contiene:

Amiodarona clorhidrato..... 150mg

Excipientes: alcohol bencílico 60 mg por ampolla (20 mg/ml)

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 5.1

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Tratamiento de las arritmias graves citadas a continuación, cuando no respondan a otros antiarrítmicos o cuando los fármacos alternativos no se toleren:

- Taquiarritmias asociadas con el síndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Prevención de la recidiva de la fibrilación y "flutter" auricular.
- Todos los tipos de taquiarritmias de naturaleza paroxística incluyendo: taquicardias supraventricular, nodal y ventricular, fibrilación ventricular.

La vía intravenosa se empleará cuando sea necesaria una respuesta rápida. Debe utilizarse en unidades con medios adecuados para la monitorización cardiaca y reanimación cardiopulmonar.

3.2. DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACION

Tratamiento de ataque o inicial, son posibles dos alternativas:

Perfusión intravenosa

- Dosis inicial o de ataque: la dosis habitual es de 5 mg/kg de peso administrada en 250 ml de dextrosa al 5 % exclusivamente, administrado en un periodo de 20 minutos a 2 horas. La perfusión puede repetirse de 2 a 3 veces en 24 horas. Se debe ajustar la velocidad de perfusión según la respuesta clínica.

- La acción se manifiesta desde los primeros minutos y va disminuyendo paulatinamente, por lo que debe instaurarse una perfusión de mantenimiento.
- Dosis de mantenimiento: de 10 a 20 mg/kg de peso / 24 horas (generalmente de 600 a 800 mg/24 horas, límite 1.200 mg/24 horas) en 250 ml de dextrosa al 5% durante varios días. Tomar el relevo de la administración oral desde el primer día de perfusión.

Inyección intravenosa (ver sección 3.4)

La dosis es de 5 mg/kg de peso. La duración de la inyección no debe ser nunca inferior a 3 minutos. No debe mezclarse con otras preparaciones en la misma jeringa.

Resucitación cardiopulmonar en el tratamiento de fibrilación ventricular resistente a la desfibrilación: La dosis inicial IV es de 300 mg (o 5 mg/kg de peso) diluidos en 20 ml de dextrosa al 5%, e inyectados rápidamente. Se debe tener en cuenta una dosis IV adicional de 150 mg (o 2,5 mg/kg de peso) si la fibrilación ventricular persiste.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amiodarona en población pediátrica. En las secciones 4.1 y 4.2 se incluyen los datos disponibles actualizados.

Debido al contenido de alcohol bencílico, la administración intravenosa de amiodarona se debe usar con precaución en neonatos (menores de un mes de edad) y niños menores de 3 años.

3.3. CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida al yodo, amiodarona o a alguno de los excipientes.
- Bradicardia sinusal, bloqueo sino-auricular, enfermedad del nódulo sinusal (riesgo de paro sinusal), trastorno de la conducción auriculo-ventricular grave, a menos de que un marcapasos sea implementado.
- Trastornos de la conducción bi- o trifasciculares, excepto en los pacientes a los que se les haya implantado un marcapasos o pacientes con un marcapasos electrosistólico que se encuentren en la unidad de cuidados intensivos.
- Colapso circulatorio, hipotensión arterial grave.
- Disfunción tiroidea.
- Asociación con fármacos que puedan inducir “torsade de pointes” (ver sección 3.5).
- Embarazo: excepto en circunstancias excepcionales (ver sección 3.6).
- Lactancia (ver sección 3.6).

- La administración IV está contraindicada en caso de hipotensión, insuficiencia respiratoria grave, miocardiopatía o insuficiencia cardiaca (posible empeoramiento).
- Debido a la presencia de alcohol bencílico, la administración intravenosa de amiodarona está contraindicada en neonatos y niños de hasta 3 años de edad.

Todas las contraindicaciones arriba mencionadas no aplican cuando amiodarona se utiliza para la resucitación cardiopulmonar en el tratamiento de fibrilación ventricular resistente a la desfibrilación.

3.4. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Ver también sección 3.3.

La administración IV está generalmente desaconsejada a causa de los riesgos hemodinámicos (hipotensión grave, colapso circulatorio); por tanto, siempre que sea posible es preferible la administración mediante perfusión intravenosa.

La administración IV debe limitarse a las situaciones de emergencia cuando las demás alternativas terapéuticas hayan fracasado. Sólo debe utilizarse en unidades de cuidados intensivos y bajo monitorización continua (ECG, tensión arterial).

La dosificación es de aproximadamente de 5 mg/kg de masa corporal. Excepto en resucitación cardiopulmonar en el tratamiento de fibrilación ventricular resistente a la desfibrilación, la amiodarona debe inyectarse en un tiempo mínimo de 3 minutos y no debe ser administrada una segunda inyección intravenosa antes de que pasen 15 minutos tras la primera inyección, aunque solamente se haya administrado una única ampolla (riesgo de colapso irreversible).

No se deben mezclar otras preparaciones en la misma jeringa. No administrar otras preparaciones en la misma línea. Si el tratamiento debe prolongarse, este debe realizarse mediante perfusión intravenosa (ver sección 3.2).

Trastornos cardíacos:

- En pacientes de edad avanzada, la frecuencia cardiaca puede disminuir de manera marcada.
- El tratamiento debe ser interrumpido en caso de inicio de bloqueo cardíaco.
- Como consecuencia de los efectos proarritmogénicos de la amiodarona se han notificado nuevas arritmias o episodios de empeoramiento de las arritmias tratadas, con desenlace mortal en algunos casos. En estos casos se debe valorar la necesidad de retirada del tratamiento con amiodarona. Asimismo, es importante, aunque difícil, diferenciar la falta de eficacia del medicamento, de un efecto proarritmico, esté o no asociado con el empeoramiento de la condición cardíaca. Se notifican más raramente los efectos proarritmicos con amiodarona que con otros antiarritmicos y generalmente ocurren en el contexto de factores que prolongan el intervalo QT como interacciones medicamentosas y/o

trastornos electrolíticos (ver sección 3.5 y 3.8). A pesar de la prolongación del intervalo QT, amiodarona muestra una baja actividad torsadogénica.

Bradicardia grave y bloqueo cardíaco :

Se han observado casos potencialmente mortales de bradicardia y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir en combinación con amiodarona.

Por lo general, la bradicardia se ha producido en cuestión de horas o días tras el inicio del tratamiento frente al VHC, pero se han observado casos posteriores, en su mayoría hasta 2 semanas después.

La amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman un tratamiento que contiene sofosbuvir cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda que los pacientes se sometan a monitorización cardíaca en un centro hospitalario durante las primeras 48 horas de la administración concomitante, después de lo cual se debe realizar un seguimiento ambulatorio o una autovigilancia de la frecuencia cardíaca diariamente durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento. Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe realizar monitorización cardíaca tal como se ha descrito anteriormente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar con un tratamiento que contiene sofosbuvir.

A todos los pacientes que reciben amiodarona de forma concomitante con un tratamiento que contiene sofosbuvir, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarse que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas. **Disfunción primaria del injerto (DPI) post trasplante cardíaco**

En estudios retrospectivos, el uso de amiodarona en el receptor de trasplante antes del trasplante de corazón se ha asociado con un mayor riesgo de disfunción primaria del injerto (DPI).

La DPI es una complicación amenazante para la vida del trasplante de corazón que se presenta como una disfunción ventricular izquierda, disfunción ventricular derecha o disfunción biventricular que ocurre dentro de las primeras 24 horas de la cirugía de trasplante para lo cual no hay una causa secundaria identificable (ver sección 3.8). La DPI grave puede ser irreversible.

Para los pacientes que están en la lista de espera de trasplante de corazón, se debe considerar el uso de un medicamento antiarrítmico alternativo con la máxima antelación antes del trasplante.

Trastornos pulmonares:

- El inicio de disnea o tos no productiva puede estar relacionado con toxicidad pulmonar como neumonitis intersticial.
- En muy raras ocasiones se han notificado casos de neumonitis intersticial con amiodarona intravenosa.
- En pacientes que desarrollan disnea de esfuerzo aislada o asociada con un deterioro general del estado de salud (fatiga, pérdida de peso, fiebre), se debe realizar una radiografía de tórax. Se debe re-evaluar el tratamiento con amiodarona dado que la neumonitis intersticial es generalmente reversible después de la retirada temprana de amiodarona (los signos clínicos suelen resolverse en 3 ó 4 semanas, seguido de una

lenta mejoría radiológica y de la función pulmonar en varios meses., debiéndose considerar una terapia con corticosteroides (ver sección 3.8).

- Se han observado casos muy raros de complicaciones respiratorias graves, algunas veces mortales, generalmente en el periodo inmediatamente posterior a cirugía (síndrome de sufrimiento respiratorio agudo del adulto); puede estar implicada una posible interacción con una alta concentración de oxígeno (ver sección 3.5 y sección 3.8).

Trastornos hepáticos (ver sección 3.8):

-Tan pronto como se inicie el tratamiento con amiodarona y regularmente durante éste, se recomienda una monitorización estrecha de las pruebas de función hepática (transaminasas).

- Durante la administración oral o intravenosa y en las primeras 24 horas tras la administración de amiodarona IV, pueden aparecer alteraciones hepáticas agudas (incluyendo insuficiencia hepatocelular grave o insuficiencia hepática, a veces mortal) y trastornos hepáticos crónicos. Debido a esto, se debe reducir la dosis de amiodarona o interrumpir el tratamiento si el aumento de las transaminasas excede tres veces los valores de referencia.

- Los signos clínicos y biológicos de las alteraciones hepáticas crónicas debidos a la administración oral de amiodarona pueden ser mínimos (hepatomegalia, transaminasas aumentadas hasta 5 veces los valores de referencia) y reversibles tras la interrupción del tratamiento, pero se han detectado algunos casos de desenlace mortal.

Trastornos oculares (ver sección 3.8):

- Debe practicarse rápidamente un examen oftalmológico completo, incluyendo fundoscopia en caso de aparecer visión borrosa o disminución de la visión. En caso de aparición de neuropatía óptica y/o neuritis óptica, debe cesar el tratamiento con amiodarona debido a la posible progresión a ceguera.

Reacciones bullosas graves:

Reacciones cutáneas amenazantes para la vida o incluso mortales tales como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección 3.8). Si aparecen con amiodarona síntomas o signos de SSJ, NET (por ej. erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Interacciones farmacológicas (ver sección 3.5):

No se recomienda el uso concomitante de amiodarona con los siguientes fármacos: beta- bloqueantes, inhibidores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardiaca (verapamilo, diltiazem), laxantes estimulantes que pueden causar hipopotasemia.

Amiodarona por vía intravenosa debe ser empleada únicamente en la unidad de cuidados intensivos y bajo monitorización continua (ECG, tensión arterial).

Para evitar reacciones en el lugar de inyección, amiodarona IV deberá, siempre que sea posible, administrarse por una vía venosa central (ver sección 3.8).

Se debería tener precaución en casos de hipotensión, insuficiencia respiratoria severa, insuficiencia cardíaca severa o no compensada.

Recientemente se han comunicado casos de hepatotoxicidad con amiodarona tras su administración iv que pudieran deberse al disolvente (polisorbato 80) que la vehiculiza, en lugar del propio medicamento.

- **Población pediátrica:** no se ha establecido la seguridad y eficacia de amiodarona en pacientes pediátricos. Por este motivo, no se recomienda el uso de amiodarona en estos pacientes.
Amiodarona inyectable contiene alcohol bencílico (20 mg/ml) (ver sección 5). El alcohol bencílico podría provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilácticas en niños menores de 3 años de edad. Se han notificado casos de “síndrome de respiración jadeante” mortales en neonatos tras la administración intravenosa de soluciones que contienen este conservante. Los síntomas incluyen un inicio destacado del síndrome de respiración jadeante, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular.
- **Anestesia:** antes de una intervención quirúrgica, debe advertirse al anestesista que el paciente está tomando amiodarona (ver sección 3.5).
- **Monitorización:** Durante el tratamiento es necesario monitorizar los niveles de potasio sérico y transaminasas (ver sección 3.4).
- **Trastornos electrolíticos:** La hipokaliemia puede modificar los efectos de la amiodarona e incrementar la prolongación del intervalo QT y el riesgo de torsades de pointes. Debe corregirse el déficit de potasio sérico antes de iniciar un tratamiento con amiodarona.

Advertencia sobre excipientes**Alcohol bencílico**

Este medicamento contiene 60mg de alcohol bencílico en cada ampolla de 3mL, equivalente a 20mg/ml.

El alcohol bencílico puede provocar reacciones alérgicas.

La administración por vía intravenosa de alcohol bencílico se ha asociado con reacciones adversas graves y muerte en neonatos ("síndrome de jadeo").

No se conoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la que se puede producir toxicidad, con un aumento del riesgo debido a la acumulación en niños pequeños.

Los volúmenes elevados de alcohol bencílico se deben utilizar con precaución y solo en caso necesario, especialmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal y durante el embarazo y lactancia, debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

Para conocer los efectos en el embarazo y la lactancia, ver sección 3.6

**3.5. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION
INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS****Medicamentos que inducen *torsades de pointes* o prolongación del intervalo QT****- Medicamentos que inducen *torsades de pointes* (ver sección 3.3):**

Está contraindicado el tratamiento asociado a medicamentos que pueden inducir *torsades de pointes*:

Fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida, sotalol, bepridil).

Fármacos no antiarrítmicos como vincamina, algunos fármacos neurolépticos (clorpromazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina, haloperidol, amisulprida, sulpirida, tiaprida, pimozida), cisaprida, eritromicina intravenosa, pentamidina (cuando se administra por vía parenteral) ya que hay mayor riesgo de "torsades de pointes" potencialmente mortales debido a que estos fármacos presentan un efecto arritmogénico y/o inhibir la actividad del CYP3A4 incrementan los niveles plasmáticos de amiodarona.

- Medicamentos que prolongan el intervalo QT:

La administración de amiodarona junto con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT debe basarse en una cuidadosa evaluación de los riesgos potenciales y los beneficios para cada paciente, ya que el riesgo de *torsades de pointes* puede incrementarse (ver sección 3.5) y los pacientes deben monitorizarse debido a la prolongación del intervalo QT.

Deben evitarse las fluoroquinolonas en pacientes en tratamiento con amiodarona.

Medicamentos que reducen el ritmo cardiaco o producen trastornos en la automaticidad o en la conducción

No se recomienda el tratamiento con los siguientes fármacos:

- El uso de amiodarona con otros antiarrítmicos o fármacos con potencial arritmogénico (fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, terfenadina) puede incrementar la incidencia de arritmias cardiacas y debe evitarse.
- Beta-bloqueantes e inhibidores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardiaca (verapamilo, diltiazem): posibilidad de trastornos del automatismo (bradicardia excesiva) y de la conducción.
- Interacciones de otros medicamentos con amiodarona (ver sección 3.4)
- La administración concomitante de amiodarona con pautas posológicas que contengan sofosbuvir puede dar lugar a bradicardia sintomática grave.

Si no se puede evitar la administración conjunta, se recomienda monitorización cardiaca (ver sección 3.4).

Agentes que pueden inducir hipopotasemia**No se recomienda la terapia combinada con los siguientes medicamentos.**

- Laxantes estimulantes que pueden causar hipopotasemia y por tanto, aumentar el riesgo de *torsades de pointes*; se aconseja utilizar otro tipo de laxantes.

Asociaciones con amiodarona que deben usarse con precaución:

- Diuréticos hipopotasémicos solos o asociados.
- Corticosteroides sistémicos (glucocorticoides, mineralocorticoides), tetracosactida.
- Anfotericina B (vía intravenosa).

Es necesario prevenir la aparición de la hipopotasemia (y corregirla): se debe monitorizar el intervalo QT y, en caso de *torsades de pointes*, no se deben administrar antiarrítmicos (colocar un marcapasos ventricular y puede administrarse sulfato de magnesio por vía intravenosa)

Anestesia general (ver secciones 3.4. y 3.8):

Se han notificado complicaciones potencialmente graves en pacientes sometidos a anestesia general: bradicardia que no responde a atropina, hipotensión, alteraciones de la conducción, disminución del gasto cardiaco.

Muy raramente, se han observado casos de complicaciones respiratorias graves, algunas veces mortal, generalmente en el periodo inmediatamente posterior a cirugía (síndrome de distrés respiratorio agudo del adulto); puede estar implicada una posible interacción con una alta concentración de oxígeno.

EFFECTOS DE CORDARONE 150mg/3mL SOLUCIÓN INYECTABLE SOBRE OTROS MEDICAMENTOS

Amiodarona y/o su metabolito desetilamiodarona inhiben los CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 y CYP2D6 y la P-glicoproteína y pueden aumentar los niveles plasmáticos de sus sustratos.

Debido a la larga vida media de amiodarona, pueden observarse interacciones durante varios meses después de interrumpir el tratamiento con amiodarona.

Sustratos Gp-P

Amiodarona es un inhibidor de la Gp-P. Se espera que la administración con sustratos de la Gp-P incremente los niveles plasmáticos de éstos.

- Digitálicos:

Puede ocurrir alteración del automatismo (bradicardia excesiva) y de la conducción aurículo-ventricular (por acción sinérgica); además es posible que se produzca un aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina por disminución de su aclaramiento.

Es necesario realizar una monitorización del ECG, y de los niveles plasmáticos de digoxina, y los pacientes deben ser observados para detectar signos clínicos de toxicidad digitálica. Puede ser necesario ajustar la posología de los digitálicos.

- Dabigatran:

Se debe tener precaución cuando amiodarona se administre con dabigatran debido al riesgo de hemorragia. Puede ser necesario ajustar la posología de dabigatran según su Ficha Técnica.

Sustratos del CYP2C9

Amiodarona aumenta las concentraciones de los sustratos del CYP 2C9 como la warfarina o fenitoína por inhibición del citocromo P450 2C9.

- Warfarina:

La combinación de warfarina con amiodarona puede potenciar el efecto de los anticoagulantes orales y por tanto aumenta el riesgo de hemorragia. Es necesaria una monitorización más frecuente de los niveles de protrombina (INR) y un ajuste de las dosis orales de los anticoagulantes durante y después del tratamiento con amiodarona.

- Fenitoína:

La combinación de fenitoína con amiodarona puede conducir a una sobredosis de fenitoína, dando lugar a signos neurológicos. Debe realizarse una monitorización clínica y se debe reducir la dosis de fenitoína tan pronto como aparezcan signos de sobredosis; se deben determinar los niveles plasmáticos de fenitoína.

Sustratos del CYP2D6**- Flecaínida:**

Amiodarona aumenta las concentraciones plasmáticas de flecainida por inhibición del citocromo CYP 2D6. En consecuencia cse debe ajustar la posología de flecainida.

Sustratos de CYP P 450 3A4:

Cuando estos fármacos son administrados conjuntamente con amiodarona, un inhibidor del citocromo CYP 3A4, se puede producir un incremento de las concentraciones plasmáticas de dichos fármacos, lo que podría conllevar a un posible incremento de su toxicidad:

- Ciclosporina: su combinación con amiodarona puede producir un incremento de los niveles plasmáticos de ciclosporina, debiéndose ajustar la dosificación.
- Fentanilo: su combinación con amiodarona puede aumentar los efectos farmacológicos del fentanilo e incrementar el riesgo de su toxicidad.
- Estatinas: el riesgo de toxicidad muscular (por ej. rabdomiólisis) aumenta con la administración conjunta de amiodarona con estatinas metabolizadas por el citocromo CYP 3A 4 como la simvastatina, atorvastatina y lovastatina.

Se recomienda el uso de una estatina no metabolizada por el citocromo CYP 3A4 cuando se administre conjuntamente con amiodarona.

- Otros medicamentos metabolizados por CYP 3A4: lidocaína, sirolimus, tacrolimus, sildenafilo, midazolam, triazolam, dihidroergotamina, ergotamina, colchicina.

Amiodarona contiene yodo (ver sección 4.2) y puede interferir en la captación de yodo marcado. Sin embargo, las pruebas tiroideas (T3 libre, T4 libre y TSHus) siguen siendo interpretables.

EFFECTOS DE OTROS PRODUCTOS SOBRE CORDARONE 150mg/3mL SOLUCIÓN INYECTABLE

Los inhibidores del CYP 3A4 y CYP 2C8 pueden tener potencial para inhibir el metabolismo de amiodarona y aumentar sus niveles plasmáticos.

Se recomienda evitar los inhibidores del CYP 3A4 (por ejemplo el zumo de pomelo y ciertos medicamentos) durante el tratamiento con amiodarona.

3.6. ADMINISTRACION DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA**Embarazo**

Debido a sus efectos en la glándula tiroides del feto, la administración de amiodarona durante el embarazo está contraindicada, salvo si los beneficios superan los riesgos.

Lactancia

Debido al paso de amiodarona a la leche materna en cantidad significativa y el contenido en yodo de esta, su administración está contraindicada durante la lactancia.

Los volúmenes elevados de alcohol bencílico se debe utilizar con precaución y solo en caso necesario, durante el embarazo y la lactancia, debido al riesgo de acumulación y toxicidad (acidosis metabólica).

3.7. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Los datos de seguridad de amiodarona disponibles no muestran que amiodarona influya en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3.8. REACCIONES ADVERSAS

La presentación de reacciones adversas con amiodarona es frecuente, particularmente toxicidad cardiaca, pulmonar y hepática. En ocasiones estas manifestaciones están relacionadas con la dosis y revierten tras una reducción de la dosis.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las siguientes reacciones adversas están clasificadas según el sistema orgánico y su frecuencia, tomando como referencia la siguiente conversión: muy frecuentes ($\geq 10\%$), frecuentes ($\geq 1\%$ y $< 10\%$); poco frecuentes ($\geq 0.1\%$ y $< 1\%$); raras ($\geq 0.01\%$ y $< 0.1\%$), muy raras ($< 0.01\%$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**- Frecuencia no conocida:**

- neutropenia.
- agranulocitosis.

Trastornos cardíacos:

- Frecuentes: bradicardia, generalmente moderada.

- Muy raras:

- bradicardia acusada, paro sinusal requiriéndose la interrupción de amiodarona, especialmente en pacientes con disfunción del nodo sinusal y / o pacientes de edad avanzada.

- se han detectado episodios de inicio o empeoramiento de las arritmias, seguidas en algunos casos de parada cardíaca (ver sección 3.4 y 3.5).
- Frecuencia no conocida:
 - torsades de pointes (ver secciones 3.4 y 4.2).

Trastornos endocrinos:

- Muy raros: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).
- Frecuencia no conocida: hipertiroidismo.

Trastornos oculares:

- Frecuencia no conocida: neuropatía/neuritis óptica que puede progresar a ceguera (ver sección 3.4).

Trastornos gastrointestinales:

- Muy raras: náuseas.
- Frecuencia no conocida: pancreatitis (aguda).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

- Frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección tales como: dolor, eritema, edema, necrosis, extravasación, infiltración, inflamación, induración, tromboflebitis, flebitis, celulitis, infección, cambios de la pigmentación.

Trastornos hepatobiliares:

- Muy raras:
 - elevación aislada y a menudo moderada de las transaminasas en suero (de 1,5 a 3 veces de los valores de referencia) al inicio de la terapia. Éstas pueden volver a la normalidad con una reducción de la dosis e incluso espontáneamente.
 - trastornos hepáticos agudos con elevación de transaminasas séricas y/o ictericia, incluyendo insuficiencia hepática, algunas veces con desenlace mortal (ver sección 3.4).

Trastornos del sistema inmunológico:

- Muy raras: shock anafiláctico.
- Frecuencia no conocida: edema angioneurótico (edema de Quincke).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Frecuencia no conocida: dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso central:**- Muy raras:**

- hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebri),
- dolor de cabeza.

Trastornos psiquiátricos:

- Frecuentes: disminución de la libido
- Frecuencia no conocida: estado de delirio (incluido estado de confusión), alucinaciones.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:**- Muy raras:**

- pneumonitis intersticial o fibrosis, en ocasiones mortales (ver sección 3.4),
- complicaciones respiratorias graves (síndrome de sufrimiento respiratorio agudo del adulto), algunas veces mortal (ver sección 3.4 y 3.5),
- broncoespasmo y/o apnea en caso de insuficiencia respiratoria grave, principalmente en pacientes asmáticos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- Frecuentes: eczema.
- Muy raras: sudoración.
- Frecuencia no conocida: urticaria, reacciones cutáneas severas como necrólisis epidérmica tóxica (NET)/síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis bullosa, reacción al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Trastornos vasculares:

- Frecuentes: disminución de la presión sanguínea, generalmente moderada y de forma transitoria. Se han notificado casos de hipotensión grave o colapso después de una sobredosis o una inyección demasiado rápida.
- Muy raras: sofocos.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:

- Frecuencia no conocida: disfunción primaria del injerto (DPI) post trasplante cardíaco (ver sección 4.4)

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas directamente a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia

o a Sanofi por cualquiera de las siguientes vías: farmacovigilancia.peru@sanofi.com ó <http://www.sanofi.com.pe/es/contacto>

3.9. SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

No hay información disponible acerca de la sobredosificación con amiodarona intravenosa.

La ingestión aguda de altas dosis de amiodarona no está muy documentada. Se ha descrito un número reducido de casos de bradicardia sinusal, bloqueo cardiaco, taquicardia ventricular, “torsade de pointes”, insuficiencia circulatoria y lesión hepática.

El tratamiento debe ser sintomático y ni amiodarona ni sus metabolitos son dializables.

4. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

4.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antiarrítmicos, clase III.código ATC: C01B D01

Propiedades anti-isquémicas:

- Disminución del consumo de oxígeno por caída moderada de las resistencias periféricas y reducción de la frecuencia cardiaca.
- Actividad anti-adrenérgica alfa y beta no competitiva.
- Mantenimiento del gasto cardiaco gracias a una disminución de la presión aórtica y de las resistencias periféricas.
- Aumento del flujo coronario gracias a un efecto directo sobre la musculatura lisa de las arterias miocárdicas.

Propiedades antiarrítmicas:

- Prolonga la duración del potencial de acción de la fibra cardiaca debido principalmente a una disminución del potasio actual (clase III de Vaughan Williams). Esta prolongación no se relaciona con la frecuencia cardiaca.
- Efecto bradicardizante por disminución del automatismo sinusal. Este efecto no es antagonizado por la atropina.
- Antagonista adrenérgico α y β , no competitivo.
- Enlentecimiento de la conducción sinoauricular, auricular y nodal; tanto más marcado cuanto más rápido sea el ritmo.
- No modifica la conducción a nivel ventricular.
- Aumento del periodo refractario y disminución de la excitabilidad miocárdica a nivel auricular, nodal y ventricular.

- Enlentecimiento de la conducción y aumento del periodo refractario de las vías accesorias auriculoventriculares.

Otras propiedades:

Reducción de la contractilidad cardiaca principalmente tras inyección intravenosa.

La seguridad y eficacia de amiodarona IV en pacientes con parada cardiaca extrahospitalaria debido a la fibrilación ventricular resistente a la desfibrilación se han evaluado en 2 estudios doble-ciego: el estudio ARREST, donde se compara amiodarona con placebo, y el estudio ALIVE, en el que se compara amiodarona con lidocaína. La principal conclusión de ambos estudios fue la supervivencia en el momento del ingreso hospitalario.

En el estudio ARREST, 504 pacientes con parada cardiaca extrahospitalaria, como consecuencia de una fibrilación ventricular o una taquicardia ventricular sin pulso que persiste a 3 o más intentos de desfibrilación y epinefrina, se asignaron aleatoriamente al grupo que recibió una inyección rápida en vena periférica de amiodarona 300 mg diluidos en 20 ml de dextrosa al 5% (246 pacientes), o al grupo placebo (258 pacientes). De los 197 pacientes que sobrevivieron (39%) al ser admitidos en el hospital, la amiodarona aumentó significativamente la posibilidad de resucitación y admisión en el hospital: 44% en el grupo tratado con amiodarona frente al 34% en el grupo tratado con placebo, $p = 0,03$. Después del ajuste por otros factores de resultado independientes, el *odds ratio* ajustado para la supervivencia en el momento del ingreso hospitalario en el grupo de la amiodarona comparado con el grupo placebo fue de 1,6 (intervalo de confianza del 95%, 1,1 a 2,4; $p = 0,02$). Más pacientes en el grupo de la amiodarona, comparado con el grupo placebo, sufrieron hipotensión (59% frente a 25%, $p = 0,04$) o bradicardia (41% frente a 25 %, $p = 0,004$).

En el estudio ALIVE, 347 pacientes con fibrilación ventricular que persiste a 3 intentos de desfibrilación y epinefrina, y a un intento de desfibrilación posterior, o con fibrilación ventricular recurrente tras un intento de desfibrilación eléctrica con éxito, se asignaron aleatoriamente para recibir amiodarona (5 mg por kilogramo de peso estimado, diluido en 30 ml de dextrosa al 5 %) y lidocaína simulando placebo, o lidocaína (1,5 mg por kilogramo a una concentración de 10 mg por mililitro) y amiodarona simulando placebo conteniendo el mismo disolvente (polisorbato 80). De los 347 pacientes reclutados, la amiodarona aumentó significativamente la posibilidad de resucitación y admisión en el hospital: 22,8% en el grupo amiodarona (41 pacientes de 180) y 12% en el grupo de la lidocaína (2 pacientes de 167), $p = 0,009$. Después del ajuste por otros factores que pueden influir en la probabilidad de supervivencia, el *odds ratio* ajustado para la supervivencia en el momento del ingreso hospitalario en pacientes que recibieron amiodarona comparado con los que recibieron lidocaína fue de 2,49 (intervalo de confianza del 95%, 1,28 a 4,85; $p = 0,007$). No hubo diferencias entre los grupos tratamiento en la proporción de pacientes que necesitaron tratamiento por bradicardia con atropina o

tratamiento vasopresor con dopamina o en las proporciones de pacientes que recibieron lidocaína en el grupo abierto. La proporción de pacientes en los que la asistolia ocurre tras los intentos de desfibrilación, después de la administración del medicamento inicial de estudio, fue significativamente mayor en el grupo que recibió lidocaína (28,9%) que en el grupo tratado con amiodarona (18,4%), $p = 0,04$.

Población pediátrica

No se ha realizado ningún estudio pediátrico controlado.

En estudios publicados se evaluó la seguridad de amiodarona en 1.118 pacientes pediátricos con varias arritmias. Se utilizaron las siguientes dosis en los ensayos clínicos pediátricos:

Oral:

- Dosis de inicio: de 10 a 20 mg/kg/día de 7 a 10 días (o 500 mg/m²/día si se expresa por metro cuadrado),
- Dosis de mantenimiento: debe utilizarse la dosis mínima efectiva; dependiendo de la respuesta individual, podría variar de 5 a 10 mg/kg/día (o 250 mg/m²/día si se expresa por metro cuadrado),

Intravenoso:

- Dosis de inicio: 5 mg/kg de peso corporal de 20 minutos a 2 horas,
- Dosis de mantenimiento: de 10 a 15 mg/kg/día desde pocas horas a varios días.

Si fuera necesario un tratamiento por vía oral se podría iniciar de forma concomitante a la dosis de inicio habitual.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Amiodarona se metaboliza principalmente a través del CYP 3A4 y también a través del CYP 2C8. Amiodarona y su metabolito, destilamiodarona, muestra un potencial in Vitro para inhibir el CYP1A1, CYP1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2A6, CYP 2B6 y 2C8. Amiodarona y destilamiodarona también tienen potencial para inhibir algunos transportadores como Gp-P y el transportador de cationes orgánicos (OCT2). (Un estudio muestra un incremento del 1,1% en la concentración de creatinina (un sustrato del OCT2). Los datos In vivo describen las interacciones con CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 y sustratos del Gp-P.

Tras la inyección, las concentraciones séricas de amiodarona rápidamente disminuyen al impregnarse los tejidos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a los 15 minutos tras la inyección y luego disminuyen durante las 4 horas siguientes. En ausencia de dosis repetidas, el fármaco se elimina gradualmente; el fármaco se acumula en el tejido cuando las inyecciones son repetidas o se continúa con terapia oral.

El principal metabolito activo de amiodarona en humanos es la destilamiodarona (DEA). Se piensa que la enzima responsable de la desetilación es el citocromo P450 3A4.

Amiodarona se elimina principalmente por metabolismo hepático y excreción biliar. La eliminación urinaria es mínima tanto de amiodarona como de DEA.

Los valores medios de los parámetros farmacocinéticos para la amiodarona después de una dosis única de amiodarona i.v. (5 mg/kg en 15 minutos) son los siguientes: aclaramiento: 90-158 mL/h/kg; volumen de distribución central: 0,2 L/kg y en fase estacionaria: 40-84 L/kg y $t_{1/2}$: 20-47 días. Asimismo para su metabolito activo son: aclaramiento: 197-290 mL/h/kg; volumen de distribución en fase estacionaria: 68-168 L/kg y $t_{1/2}$: $\geq t_{1/2}$ de amiodarona.

La edad, sexo, alteraciones en la función renal o hepática no presentan efectos marcados sobre la disposición de amiodarona ni su metabolito activo.

Población pediátrica

No se ha realizado ningún estudio pediátrico controlado. En estudios publicados en pacientes pediátricos, no hubo ninguna diferencia destacada comparando con adultos.

4.3 DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD

Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de amiodarona hidrocloreuro es relativamente baja y los valores de DL50 son algo mayores de 3 g/kg peso corporal. Los síntomas clínicos son vómitos en perros y efectos a nivel de SNS (sedación, temblor, convulsiones y dificultades para respirar) en roedores.

Toxicidad crónica/toxicidad subcrónica

En estudios de toxicidad crónica, amiodarona hidrocloreuro produjo efectos tóxicos similares en animales y en humanos. Amiodarona hidrocloreuro produjo daño pulmonar (fibrosis, fosfolipidosis; en hámsters, ratas y perros) así como alteraciones a nivel de SNS (en ratas). El estrés oxidativo y los radicales libres parecen jugar un papel importante en el daño pulmonar. Además, amiodarona clorhidrato produjo daño hepático en ratas. Amiodarona tuvo efectos indirectos en los lípidos séricos con cambios en las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas.

Potencial mutagénico y carcinogénico

En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración, exposiciones clínicas relevantes de amiodarona provocaron un aumento de tumores foliculares tiroideos (adenomas y / o carcinomas) en ratas de ambos sexos. Puesto que los resultados de mutagenicidad fueron negativos, se propone un mecanismo epigénico más que genotóxico para la inducción de este tipo de tumores. En el ratón, no se observaron carcinomas, pero sí una hiperplasia folicular de tiroides dependiente de la dosis. Estos efectos sobre ratas y

ratones son más probablemente debidos a los efectos de la amiodarona sobre la síntesis y/o liberación de hormonas de la glándula tiroides. La relevancia de estos hallazgos en el hombre es baja.

5 DATOS FARMACEUTICOS

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Cada ampolla contiene: *Alcohol bencílico, Polisorbato 80, y Agua para preparaciones inyectables.*

5.2 INCOMPATIBILIDADES

La utilización de equipo médico o productos sanitarios que contengan material plástico de tipo DEHP (di-2-etilexil ftalato) en presencia de amiodarona puede producir la dilución de DEHP. Con el fin de minimizar la exposición de los pacientes al DEHP, la dilución final de amiodarona para infusión debe administrarse preferiblemente con materiales que no contengan DEHP. Ver sección 5.6.

5.3 TIEMPO DE VIDA ÚTIL

No administrar luego de la fecha de expira indicada en el envase.

5.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Consérvese entre 2 - 8°C, protegido de la luz. No administrar si observa el empaque dañado o deteriorado.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

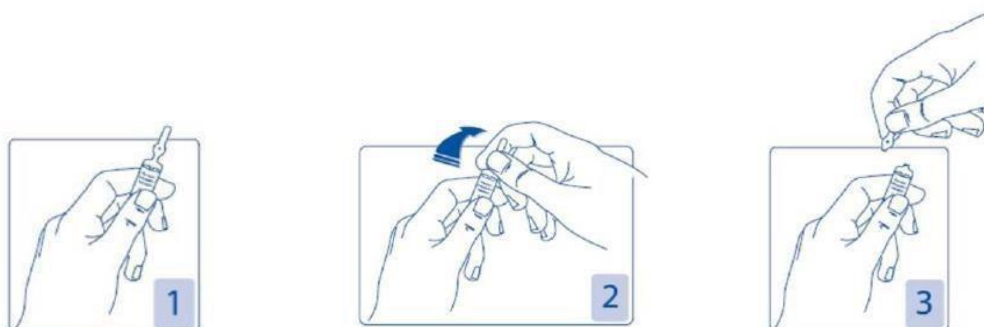
Caja cartón foldcote conteniendo 6 ampollas de vidrio tipo I incoloro x 3 mL.

Es posible que no todas las presentaciones sean comercializadas.

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA ELIMINAR EL MEDICAMENTO Y OTRAS MANIPULACIONES

- Por razones galénicas no emplear concentraciones menores de 600 mg/litro de suero glucosado isotónico de dextrosa al 5%, ni otro diluyente que el citado.
- Evitar la extravasación del líquido inyectado.
- No mezclar ningún otro producto en el líquido de perfusión.
- No administrar una segunda inyección i.v. directa antes de haber transcurrido 15 minutos de la primera.

Apertura de la ampolla



Sujetar firmemente la ampolla, con el punto coloreado mirando hacia usted (Figura 1).
Sujetar la cabeza de la ampolla entre el dedo pulgar e índice (el pulgar sobre el punto coloreado);
después presionar hacia atrás (Figura 2 y 3).

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6 FABRICANTE

Sanofi Winthrop Industrie – Francia

7 REFERENCIA

AEMPS-España

TRANGOREX 150 mg / 3 ml SOLUCION INYECTABLE

Reg. 54723

Titular: SANOFI-AVENTIS, S.A

Revisión: marzo 2021

URL: <https://cima.aemps.es/cima/publico/detalle.html?nregistro=54723>

8 FECHA DE REVISION LOCAL DE TEXTO

08/04/2022

Cordarone®

Cordarone® Bolivia-Costa Rica-Ecuador-Guatemala-Honduras-Nicaragua-Panamá
República Dominicana- El Salvador / **Comprimidos 200 mg - Español**





INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Cordarone®

Amiodarona Clorhidrato

Comprimidos 200 mg

Vía oral

COMPOSICIÓN

Cordarone® comprimidos

Cada comprimido contiene: Amiodarona Clorhidrato 200 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato, almidón de maíz, polivinilpirrolidona, estearato de magnesio, sílica coloidal.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiarrítmico clase III.

Código ATC: C01BD01 (C: Sistema cardiovascular)

INDICACIONES

Tratamiento de las arritmias graves citadas a continuación, cuando no respondan a otros antiarrítmicos o cuando los fármacos alternativos no se toleren:

- Taquiarritmias asociadas con el síndrome de Wolff-Parkinson-White.
- Prevención de la recidiva de la fibrilación y "flutter" auricular.
- Todos los tipos de taquiarritmias de naturaleza paroxística incluyendo: taquicardias supraventricular, nodal y ventricular, fibrilación ventricular.

La vía oral se utilizará para el tratamiento prolongado y la estabilización inicial.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Propiedades anti-isquémicas:

- Disminución del consumo de oxígeno por caída moderada de las resistencias periféricas y reducción de la frecuencia cardíaca.
- Por su actividad anti-adrenérgica alfa y beta no competitiva produce una vasodilatación coronaria con un aumento de flujo coronario.
- Mantenimiento del gasto cardíaco gracias a una disminución de la presión aórtica y de las resistencias periféricas.
- Aumento del flujo coronario gracias a un efecto directo sobre la musculatura lisa de las arterias miocárdicas.

Propiedades antiarrítmicas:

- Prolonga la duración del potencial de acción de la fibra cardíaca sin modificar la altura ni la velocidad de la fase de despolarización (clase III de Vaughan Williams). Esta prolongación no se relaciona con el gasto cardíaco.
- Efecto bradicardizante por disminución del automatismo sinusal. Este efecto no es antagonizado por la atropina.
- Antagonista adrenérgico α y β , no competitivo.
- Enlentecimiento de la conducción sinoauricular, auricular y nodal; tanto más marcado



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

- cuanto más rápido sea el ritmo.
- No modifica la conducción a nivel ventricular.
- Aumento del periodo refractario y disminución de la excitabilidad miocárdica a nivel auricular, nodal y ventricular.
- Enlentecimiento de la conducción y aumento del periodo refractario de la vías accesorias auriculoventriculares.

Otras propiedades:

- No posee efecto ionotrópico negativo significativo.

Población pediátrica

No se ha realizado ningún estudio pediátrico controlado.

En estudios publicados se evaluó la seguridad de amiodarona en 1.118 pacientes pediátricos con varias arritmias. Se utilizaron las siguientes dosis en los ensayos clínicos pediátricos:

Oral

- Dosis de inicio: de 10 a 20 mg/kg/día de 7 a 10 días (o 500 mg/m²/día si se expresa por metro cuadrado),
- dosis de mantenimiento: debe utilizarse la dosis mínima efectiva; dependiendo de la respuesta individual, podría variar de 5 a 10 mg/kg/día (o 250 mg/m²/día si se expresa por metro cuadrado),

Intravenoso

- Dosis de inicio: 5 mg/kg de peso corporal de 20 minutos a 2 horas,
- dosis de mantenimiento: de 10 a 15 mg/kg/día desde pocas horas a varios días.

Si fuera necesario un tratamiento por vía oral se podría iniciar de forma concomitante a la dosis de inicio habitual.

Farmacocinética

Amiodarona se metaboliza principalmente a través del CYP 3A4 y también a través del CYP P2C8. Amiodarona y su metabolito, destilamiodarona, muestra un potencial *in Vitro* para inhibir el CYP1A1, CYP1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2A6, CYP 2B6 y 2C8. Amiodarona y destilamiodarona también tienen potencial para inhibir algunos transportadores como Gp-P y el transportador de cationes orgánicos (OCT2). (Un estudio muestra un incremento del 1,1% en la concentración de creatinina (un sustrato del OCT2). Los datos *In vivo* describen las interacciones con CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 y sustratos del Gp-P.

- Su biodisponibilidad por vía oral, debido al fenómeno primer paso, varía entre un 30 y un 80% (valor medio = 50%). Después de una sola dosis, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a las 3-7 horas. La actividad terapéutica se obtiene, por término medio, en una semana (desde varios días a dos semanas). El rango terapéutico se sitúa entre 0,5 y 2,5 µg/ml.
- La vida media de amiodarona es larga, con una gran variabilidad interindividual (20-100 días). En tratamiento crónico puede alcanzar los 100 días. Por su elevada liposolubilidad se acumula en la mayor parte de los tejidos del organismo, particularmente en el tejido adiposo, pulmón e hígado. Puede transcurrir un largo periodo de tiempo (meses) hasta alcanzar niveles estables.
- Estas características justifican el empleo de dosis de carga con el fin de obtener rápidamente la impregnación tisular necesaria para la actividad terapéutica.
- La administración de amiodarona con alimentos incrementa la velocidad y la cantidad absorbida de ésta.
- Cada 200 mg de amiodarona contienen 75 mg de yodo del que 6 mg son liberados como yodo libre.
- Amiodarona se metaboliza en el hígado fundamentalmente vía CYP3A4 en un metabolito activo denominado destilamiodarona (DEA). Amiodarona se elimina por vía biliar y fecal (65-75%).



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

- La eliminación urinaria es mínima tanto de amiodarona como de DEA.
- Debido a su elevada fijación proteica (aproximadamente 96%) amiodarona no es dializable.
 - Después de la interrupción del tratamiento la eliminación continúa durante varios meses; debe tenerse en cuenta la persistencia del efecto farmacodinámico después de 10 días a un mes de la interrupción.
 - La edad, sexo, alteraciones en la función renal o hepática no presentan efectos marcados sobre la disposición de amiodarona ni su metabolito activo.

Población pediátrica

No se ha realizado ningún estudio pediátrico controlado. En estudios publicados en pacientes pediátricos, no hubo ninguna diferencia destacada comparado con adultos.

Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha efectuado un metanálisis (ATMA) reagrupando 13 estudios prospectivos aleatorizados, controlados, incluyendo 6553 pacientes que fueron asignados aleatoriamente al tratamiento; de ellos, el 78 % habían padecido un infarto de miocardio reciente y el 22 % una insuficiencia cardiaca congestiva. El seguimiento medio de los pacientes varía entre 0,4 y 2,5 años. La posología media diaria de mantenimiento estaba comprendida entre 200 y 400 mg. Este metanálisis mostró, para los pacientes que se les administró amiodarona, una reducción de la mortalidad total del 13 % (IC 95 % 0,78 – 0,99; $p=0,030$) y una reducción del 29 % de la mortalidad por arritmias y muerte súbita (0,59 – 0,85; $p=0,0003$). No obstante, estos resultados deben ser interpretados con prudencia teniendo en cuenta la heterogeneidad de los estudios incluidos (heterogeneidad ligada principalmente a la población seleccionada, al período de seguimiento, a la metodología utilizada y a los resultados de los estudios). El porcentaje de ceses de tratamiento ha sido más elevado en el grupo amiodarona (41 %) que en el grupo placebo (27 %). El 7 % de los pacientes tratados con amiodarona sufrieron hipotiroidismo, frente al 1 % en el grupo placebo. Se detectó hipertiroidismo en el 1,4 % de los pacientes tratados con amiodarona, frente al 0,5 % en el grupo placebo. Una neumopatía intestinal sobrevino en el 1,6 % de los enfermos tratados con amiodarona frente al 0,5 % en el grupo placebo. Como conclusión, el uso profiláctico de amiodarona reduce la incidencia de arritmias y muerte súbita en pacientes con infarto de miocardio reciente o insuficiencia cardiaca congestiva, y este efecto produce una reducción del 13 % en la mortalidad total.

Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de amiodarona clorhidrato es relativamente baja y los valores de DL50 son algo mayores de 3 g/kg peso corporal. Los síntomas clínicos son vómitos en perros y efectos a nivel de SNS (sedación, temblor, convulsiones y dificultades para respirar) en roedores.

Toxicidad crónica/toxicidad subcrónica

En estudios de toxicidad crónica, amiodarona clorhidrato produjo efectos tóxicos similares en animales y en humanos. Amiodarona clorhidrato produjo daño pulmonar (fibrosis, fosfolipidosis; en hámsters, ratas y perros) así como alteraciones a nivel de SNS (en ratas). El estrés oxidativo y los radicales libres parecen jugar un papel importante en el daño pulmonar. Además, amiodarona clorhidrato produjo daño hepático en ratas. Amiodarona tuvo efectos indirectos en los lípidos séricos con cambios en las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas.

Potencial mutagénico y carcinogénico

En un estudio de carcinogenicidad en ratas de 2 años de duración, exposiciones clínicas relevantes de amiodarona provocaron un aumento de tumores foliculares tiroideos (adenomas y / o carcinomas) en ratas de ambos sexos. Puesto que los resultados de mutagenicidad fueron negativos, se propone un mecanismo epigénico más que genotóxico para la inducción de este tipo de tumores. En el ratón, no se observaron carcinomas, pero sí una hiperplasia folicular de tiroides dependiente de la dosis. Estos efectos sobre ratas y ratones son más probablemente debidos a los efectos de la amiodarona sobre la síntesis y/o liberación de hormonas de la glándula tiroidea. La relevancia de estos hallazgos en el



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

hombre es baja.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento inicial de estabilización: comenzar con 3 comprimidos (600 mg)/día durante 8-10 días. En ciertos casos la dosis de ataque puede ser superior 4-5 comprimidos (1000 mg) /día.

Tratamiento de mantenimiento: después del tratamiento inicial, la dosificación debe reducirse en función de la respuesta de cada paciente, a dosis que se encuentren entre ½ comprimido (100 mg)/día y 2 comprimidos (400 mg)/día.

Ya que amiodarona posee una vida media prolongada, el tratamiento puede ser administrado a días alternos o bien se aconseja realizar periodos de descanso (2 días a la semana).

Los ensayos clínicos no han evaluado la respuesta de amiodarona en pacientes ancianos. Sin embargo la experiencia clínica no muestra respuestas diferentes entre pacientes ancianos y jóvenes. En general se recomienda comenzar con la dosis más baja teniendo en cuenta la función cardiaca, renal y hepática del paciente, así como cualquier otra enfermedad o medicación concomitante.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amiodarona en niños. En las secciones Farmacodinamia y Farmacocinética se incluyen los datos disponibles actualizados.

CONTRAINDICACIONES

- Bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular y síndrome del nodo sinusal enfermo (riesgo de paro sinusal), desórdenes severos de la conducción aurículo-ventricular, a menos que se coloque un marcapasos.
- Terapia combinada con medicamentos que puedan inducir "torsade de pointes". (Léase *Interacciones*)
- Disfunción tiroidea.
- Hipersensibilidad conocida al Yodo, a la Amiodarona o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo, salvo circunstancias excepcionales. (Léase *Embarazo*)
- Lactancia (Léase *Lactancia*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trastornos cardiacos (ver sección Reacciones adversas):

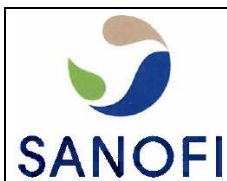
La acción farmacológica de la amiodarona induce cambios del electrocardiograma tales como la prolongación del intervalo QT (relacionada con una repolarización prolongada) con posible formación de ondas U; sin embargo estos cambios no reflejan toxicidad.

En pacientes de edad avanzada, la frecuencia cardiaca puede disminuir de manera marcada.

El tratamiento debe ser interrumpido en caso de inicio de bloqueo cardiaco (bloqueo aurículoventricular de 2º o 3er grado, bloqueo sinoauricular o bifascicular).

Como consecuencia de los efectos proarritmogénicos de la amiodarona se han notificado nuevas arritmias o episodios de empeoramiento de las arritmias tratadas, con desenlace mortal en algunos casos. En estos casos se debe valorar la necesidad de retirada del tratamiento con amiodarona.

Asimismo, es importante, aunque difícil, diferenciar la falta de eficacia del medicamento, de un efecto proarrítmico, esté o no asociado con el empeoramiento de la condición cardiaca. Se notifican más raramente los efectos proarrítmicos con amiodarona que con otros antiarrítmicos y generalmente



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

ocurren en el contexto de factores que prolongan el intervalo QT como interacciones medicamentosas y/o trastornos electrolíticos (ver sección Interacciones y Reacciones adversas). A pesar de la prolongación del intervalo QT, amiodarona muestra una baja actividad torsadogénica.

Bradicardia grave y bloqueo cardíaco:

Se han observado casos potencialmente mortales de bradicardia y bloqueo cardíaco cuando se utilizan tratamientos que contienen sofosbuvir en combinación con amiodarona.

Por lo general, la bradicardia se ha producido en cuestión de horas o días tras el inicio del tratamiento frente al VHC, pero se han observado casos posteriores, en su mayoría hasta 2 semanas después.

La amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman un tratamiento que contiene sofosbuvir cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos alternativos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda que los pacientes se sometan a monitorización cardíaca en un centro hospitalario durante las primeras 48 horas de la administración concomitante, después de lo cual se debe realizar un seguimiento ambulatorio o una autovigilancia de la frecuencia cardíaca diariamente durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se debe realizar monitorización cardíaca tal como se ha descrito anteriormente a aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar con un tratamiento que contiene sofosbuvir.

A todos los pacientes que reciben amiodarona de forma concomitante con un tratamiento que contiene sofosbuvir, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

Disfunción primaria del injerto (DPI) post trasplante cardíaco

En estudios retrospectivos, el uso de amiodarona en el receptor de trasplante antes del trasplante de corazón se ha asociado con un mayor riesgo de disfunción primaria del injerto (DPI).

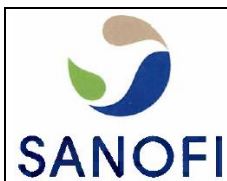
La DPI es una complicación amenazante para la vida del trasplante de corazón que se presenta como una disfunción ventricular izquierda, disfunción ventricular derecha o disfunción biventricular que ocurre dentro de las primeras 24 horas de la cirugía de trasplante para la cual no hay una causa secundaria identificable (ver sección Reacciones adversas). La DPI grave puede ser irreversible.

Para los pacientes que están en la lista de espera de trasplante de corazón, se debe considerar el uso de un medicamento antiarrítmico alternativo con la máxima antelación posible antes del trasplante.

Hipertiroidismo (ver sección Reacciones adversas):

Durante el tratamiento con amiodarona puede producirse hipertiroidismo, incluso hasta varios meses después de suspender el tratamiento. Síntomas clínicos generalmente leves, tales como pérdida de peso, aparición de arritmia, angina, insuficiencia cardíaca congestiva, deben alertar al médico. El claro descenso de los valores de TSH ultrasensible (TSH_{us}) en suero confirman el diagnóstico. En este caso debe suspenderse amiodarona. La función tiroidea normalmente se recupera en pocos meses después de suspender el tratamiento. La recuperación clínica precede la normalización de los análisis de la función tiroidea. Los casos graves, con presentación clínica de tirotoxicosis, algunas veces mortales, requieren tratamiento de emergencia. El tratamiento debe ajustarse individualmente: medicamentos anti tiroideos (que no siempre pueden ser efectivos), tratamiento con corticosteroides, beta-bloqueantes.

Amiodarona inhibe la conversión periférica de tiroxina (T₄) a triyodotironina (T₃) y puede provocar cambios bioquímicos aislados (aumento de T₄ libre sérica con T₃ libre, ligeramente disminuida o incluso normal) en pacientes eutiroideos. En estos casos, no se requiere suspender el tratamiento con



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

amiodarona.

Debe sospecharse hipotiroidismo si aparecen los siguientes signos clínicos, generalmente leves: aumento de peso, intolerancia al frío, disminución de la actividad, bradicardia excesiva. El diagnóstico se confirma por un claro incremento de TSH sérico. Generalmente, se consigue eutiroidismo 1 o 3 meses después de la retirada del tratamiento. En caso de situaciones amenazantes para la vida, el tratamiento con amiodarona puede continuarse en combinación con L-tiroxina. La dosis de L-tiroxina se ajusta de acuerdo con los niveles de TSH.

Trastornos pulmonares (ver sección Reacciones adversas):

El inicio de disnea o tos no productiva puede estar relacionado con toxicidad pulmonar como neumonitis intersticial.

En muy raras ocasiones se han notificado casos de neumonitis intersticial con amiodarona intravenosa. En pacientes que desarrollan disnea de esfuerzo aislada o asociada con un deterioro del estado de salud (fatiga, pérdida de peso, fiebre), se debe practicar una radiografía de tórax. Se debe re-evaluar el tratamiento con amiodarona dado que la neumonitis intersticial es generalmente reversible después de la retirada temprana de amiodarona (los signos clínicos suelen resolverse en 3 ó 4 semanas, seguido de una lenta mejoría radiológica y de la función pulmonar en varios meses., debiéndose considerar una terapia con corticosteroides (ver sección Reacciones adversas).

Se han observado casos muy raros de complicaciones respiratorias graves, algunas veces mortales, generalmente en el periodo inmediato posterior a cirugía (síndrome de sufrimiento respiratorio agudo del adulto); puede estar implicada una posible interacción con una alta concentración de oxígeno (ver sección Interacciones y sección Reacciones adversas).

Trastornos hepáticos (ver sección Reacciones adversas):

Tan pronto como se inicie el tratamiento con amiodarona y regularmente durante éste, se recomienda una monitorización estrecha de las pruebas de función hepática (transaminasas).

Durante la administración oral o intravenosa y en las primeras 24 horas tras la administración de amiodarona IV, pueden aparecer alteraciones hepáticas agudas (incluyendo insuficiencia hepatocelular grave o insuficiencia hepática, a veces mortal) y trastornos hepáticos crónicos. Debido a esto, se debe reducir la dosis de amiodarona o interrumpir el tratamiento si el aumento de las transaminasas excede tres veces el nivel normal.

Los signos clínicos y biológicos de alteraciones hepáticas crónicas debidos a la administración oral de amiodarona pueden ser mínimos (hepatomegalia, transaminasas aumentadas hasta 5 veces por encima de los valores normales) y reversibles tras la interrupción del tratamiento, aún y así, se han detectado algunos casos de desenlace mortal.

Trastornos neuromusculares (ver sección Reacciones adversas):

Amiodarona puede inducir neuropatía sensorimotora periférica y/o miopatía. La recuperación, por lo general, ocurre en el transcurso de los meses que siguen a la retirada de amiodarona, pero puede darse el caso de no ser totalmente completa.

Trastornos oculares (ver sección Reacciones adversas):

Debe practicarse rápidamente un examen oftalmológico completo, incluyendo fundoscopia en caso de aparecer visión borrosa o disminución de la visión. En caso de aparición de neuropatía óptica y/o neuritis óptica, debe cesar el tratamiento con amiodarona debido a la posible progresión a ceguera.

Reacciones bullosas graves:

Reacciones cutáneas amenazantes para la vida o incluso mortales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) (ver sección Reacciones adversas). Si aparecen con



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

amiodarona síntomas o signos de SSJ, NET (por ej. erupción cutánea progresiva a menudo con ampollas o lesiones de la mucosa) se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento.

Interacciones farmacológicas (ver sección Interacciones):

No se recomienda el uso concomitante de amiodarona con los siguientes fármacos: beta-bloqueantes, inhibidores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (verapamilo, diltiazem), laxantes estimulantes que puedan causar hipocaliemia.

Considerando que las reacciones adversas (ver sección Reacciones adversas) están normalmente relacionadas con la dosis, se debe administrar la dosis mínima eficaz de mantenimiento.

Monitorización (ver secciones Advertencias y precauciones. y Reacciones adversas):

Antes de iniciar el tratamiento se recomienda realizar una exploración clínica completa, determinación de la función tiroidea, enzimas hepáticas (ver trastornos hepatobiliares en esta misma sección), niveles séricos de potasio; una radiografía de tórax y un ECG.

Además como amiodarona puede producir tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo, sobre todo en pacientes con antecedentes de trastornos tiroideos, se recomienda realizar monitorización clínica y biológica (TSHus) antes de iniciar el tratamiento.

Una vez iniciado el tratamiento se recomienda controlar la función tiroidea y la hepática cada 6 meses. Asimismo, se realizarán pruebas de función pulmonar, radiografía de tórax, ECG o revisión oftalmológica si aparece sintomatología o hay un empeoramiento.

La monitorización de la función tiroidea debe realizarse durante el tratamiento y durante varios meses después de la interrupción del tratamiento con amiodarona. Si se sospecha alguna disfunción tiroidea deberían determinarse las concentraciones plasmáticas de TSHus.

En particular, en el contexto de la administración crónica de medicamentos antiarrítmicos, se han notificado casos de aumento de desfibrilación ventricular y/o del umbral del ritmo del marcapasos o desfibrilador cardioversor implantable, afectando potencialmente su eficacia. Por tanto, se recomienda que se compruebe de forma repetida la funcionalidad del aparato antes y durante el tratamiento con amiodarona.

Pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amiodarona en pacientes pediátricos. Por tanto no se recomienda la administración en pacientes pediátricos.

Anestesia (ver secciones Interacciones y Reacciones adversas):

Antes de una intervención quirúrgica, debe advertirse al anestesista que el paciente está tomando amiodarona.

Fotosensibilidad (ver sección Reacciones adversas):

Debe advertirse a los pacientes en tratamiento que eviten la exposición solar y que adopten medidas protectoras.

Trastornos electrolíticos (ver sección Reacciones adversas):

La hipocaliemia puede modificar los efectos de la amiodarona e incrementar la prolongación del intervalo QT y el riesgo de *torsades de pointes*. Debe corregirse el déficit de potasio sérico antes de iniciar un tratamiento con amiodarona.

Relacionadas a excipientes

Lactosa: Este medicamento contiene lactosa. Si su médico le ha indicado que padece una

intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

INTERACCIONES

Interacciones Farmacodinámicas

- **Fármacos que inducen Torsade de Pointes**

La terapia combinada con medicamentos que pueden inducir Torsade de Pointes está contraindicada (Léase *Contraindicaciones*):

- Fármacos antiarrítmicos de Clase Ia (quinidina, hidroquinidina, disopiramida), sotalol, bepridil.
- Fármacos no antiarrítmicos como vincamina, algunos fármacos neurolépticos (clorpromazina, levomepromazina, tioridazina, trifluoperazina, haloperidol, amisulprida, sulpirida, tiaprida, pimozida), cisaprida, eritromicina intravenosa, pentamidina (cuando se administra por vía parenteral) ya que hay mayor riesgo de "torsades de pointes" potencialmente mortales debido a que estos fármacos presentan un efecto arritmogénico y/o inhibir la actividad del CYP3A4 incrementan los niveles plasmáticos de amiodarona.

- **Fármacos que prolongan el intervalo QT**

La administración concomitante de Amiodarona con fármacos que prolongan el intervalo QT debe considerar la evaluación cuidadosa de los posibles riesgos y beneficios para cada paciente, el riesgo de torsade de pointes puede aumentar (Léase *Advertencias*) y se debe monitorear la prolongación del intervalo QT.

La administración de fluoroquinolonas debe evitarse en pacientes que se encuentran recibiendo Amiodarona.

- **Fármacos que disminuyen la frecuencia cardíaca, causan trastornos del automatismo o trastornos de la conducción**

No se recomienda el tratamiento con los siguientes fármacos:

- El uso de amiodarona con otros antiarrítmicos o fármacos con potencial arritmogénico (fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, terfenadina) puede incrementar la incidencia de arritmias cardíacas y deben evitarse.
- Beta-bloqueantes e inhibidores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (verapamilo, diltiazem): posibilidad de alteraciones del automatismo (bradicardia excesiva) y de la conducción.
- Interacciones de otros medicamentos con amiodarona (ver sección *Advertencias y precauciones*)
- La administración concomitante de amiodarona con pautas posológicas que contengan sofosbuvir puede dar lugar a bradicardia sintomática grave.
- Si no se puede evitar la administración concomitante, se recomienda monitorización cardíaca (ver sección *Advertencias y precauciones*).

- **Agentes que pueden inducir hipocalcemia**

El tratamiento combinado con los siguientes fármacos no está recomendado:

- Agentes laxantes que puedan causar hipocalcemia y que incrementan el riesgo de "torsade de pointes", se deben utilizar otros tipos de laxantes.

Se debe tener precaución cuando se utilizan los siguientes fármacos en combinación con Cordarone®:

- Diuréticos que induzcan hipocalemia, solos o combinados.
- Corticoides sistémicos (gluco o mineralocorticoides), tetracosactida.
- Anfotericina B endovenosa.

Es necesario prevenir el desarrollo de hipocalemia y corregirla, se debe monitorear el intervalo QT y en caso de "torsades de pointes", no se deben administrar agentes antiarrítmicos (colocar marcapasos ventricular: se puede utilizar magnesio endovenoso).

- **Anestesia general (Léase Precauciones y Reacciones adversas)**

Complicaciones potencialmente graves han sido reportadas en pacientes sometidos a anestesia general: bradicardia (que no responde a la atropina), hipotensión, trastornos de la conducción, disminución del gasto cardíaco.

Usualmente en el período inmediatamente posterior a la cirugía, se han reportado casos muy raros de complicaciones respiratorias graves a veces fatales (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en adultos). Puede estar implicada la interacción con oxígeno en alta concentración.

Efecto de Cordarone® en otros medicamentos

La Amiodarona y/o su metabolito, desetilamiodarona, inhiben las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, la glicoproteína P y pueden incrementar la exposición de sus sustratos.

Debido a su larga vida media, las interacciones se pueden presentar varios meses después de interrumpir el tratamiento con cordarone.

- **Sustratos de la PgP**

La Amiodarona es un inhibidor de la PgP. La administración concomitante de sustratos de la PgP, puede ocasionar un incremento en su exposición.

- *Digitálicos*: Pueden ocurrir trastornos en el automatismo (bradicardia excesiva) y la conducción aurículo-ventricular (acción sinérgica) e incremento de las concentraciones plasmáticas de digoxina por disminución de su depuración. Se debe controlar la actividad cardíaca (electrocardiograma), los niveles plasmáticos de digoxina y la aparición de signos de toxicidad por digitálicos. De ser necesario, ajustar la dosis del fármaco digitálico.
- *Dabigatrán*: Se debe tener precaución cuando se coadministra Amiodarona con dabigatrán debido al riesgo de sangrado. De ser necesario se ajusta la dosis de dabigatrán considerando su información prescriptiva.

- **Sustratos de la CYP 2C9**

Al igual que warfarina y fenitoína, Amiodarona incrementa la concentración de los sustratos de la CYP 2C9 por inhibición de la citocromo P450 2C9.

- *Warfarina*: La combinación de warfarina con Amiodarona puede exacerbar el efecto del anticoagulante oral y el riesgo de sangrado. Es necesario monitorear el tiempo de protrombina (INR) más regularmente y ajustar la dosis oral de los agentes anticoagulantes durante el tratamiento con Amiodarona y luego de su discontinuación.
- *Fenitoína*: La combinación de fenitoína con Amiodarona puede llevar a una sobredosis de fenitoína, resultando en signos neurológicos. Se debe realizar el monitoreo clínico y la dosis de fenitoína debe reducirse tan pronto como aparezcan signos de sobredosis. Se debe determinar el nivel plasmático de fenitoína.
- **Sustratos de la CYP2D6**
 - *Flecainida*: La Amiodarona incrementa las concentraciones plasmáticas de flecainida por inhibición de la citocromo CYP 2D6. Por esto se debe ajustar la dosis de flecainida.
- **Sustratos de la CYP P450 3A4**

Cuando estos medicamentos se coadministran con Amiodarona, un inhibidor de la citocromo CYP 3A4, puede aumentar la concentración plasmática y posiblemente sutoxicidad:

 - *Ciclosporina*: Su combinación con Amiodarona puede incrementar los niveles plasmáticos de ciclosporina. Se debe ajustar la dosis.
 - *Fentanilo*: Su combinación con Amiodarona puede aumentar los efectos farmacológicos del fentanilo y aumentar el riesgo de toxicidad.
 - *Estatinas*: El riesgo de toxicidad muscular (ej.: rabdomiólisis) aumenta si se administra concomitantemente Amiodarona con las estatinas metabolizadas por el CYP 3A4 como simvastatina, atorvastatina y lovastatina. Por esto se recomienda utilizar una estatina que no sea metabolizada por la CYP 3A4.
 - *Otros medicamentos metabolizados por la citocromo CYP 3A4*: Lidocaína, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihidroergotamina, ergotamina y colchicina.

Amiodarona contiene yodo (ver sección Farmacocinética) y puede interferir en la captación de yodo marcado. Sin embargo, las pruebas tiroideas (T_3 libre, T_4 libre y TSHus) siguen siendo interpretables.

Efectos de Otros Productos en Cordarone®

Inhibidores de la CYP3A4 e inhibidores de la CYP2C8 potencialmente inhiben el metabolismo de la Amiodarona e incrementan su exposición.

Se recomienda evitar el consumo de inhibidores de la CYP 3A4 (por ejemplo jugo de toronja y ciertos medicamentos) durante el tratamiento con Amiodarona.

Otras interacciones con Cordarone®

No se recomienda la coadministración de Amiodarona con Sofosbuvir solo o en combinación con otros agentes antivirales de acción directa como Daclatasvir, Simeprevir o Ledipasvir porque puede provocar bradicardia sintomática severa. El mecanismo de este efecto aún no se conoce.

Si la administración concomitante no se puede evitar, se recomienda monitoreo cardíaco (Ver Advertencias).

USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Embarazo

Considerando sus efectos en la glándula tiroidea fetal, la Amiodarona está contraindicada durante el embarazo, excepto si los beneficios son mayores a los riesgos.

Lactancia

Debido a que la Amiodarona se excreta en la leche materna en cantidades significativas y el contenido en yodo de esta, la administración de este medicamento está contraindicada en madres lactantes.

CONDUCIR UN VEHÍCULO O REALIZAR TAREAS PELIGROSAS

De acuerdo con la información de seguridad, la Amiodarona no afecta la habilidad para conducir un vehículo y operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

La presentación de reacciones adversas con amiodarona es frecuente, particularmente toxicidad cardíaca, pulmonar y hepática. En ocasiones estas manifestaciones están relacionadas con la dosis y revierten tras una reducción de la dosis.

Considere la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS cuando aplique:

Muy común $\geq 10\%$; Común $\geq 1\%$ y $< 10\%$; Poco común $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$, Desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles)

Clasificación por sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia	Muy rara
	Neutropenia, agranulocitosis	Desconocida
<i>Trastornos cardíacos</i>	Bradicardia, generalmente moderada y relacionada con la dosis.	Común
	Comienzo o empeoramiento de arritmias, a veces seguida de paro cardíaco (<i>Léase Advertencias e Interacciones</i>).	Poco común
	Trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular, bloqueo AV de varios grados) (<i>Léase Precauciones</i>).	Poco común
	Bradicardia marcada o paro sinusal en pacientes con disfunción del nodo sinusal y/o en adultos mayores.	Muy rara
	Torsade de pointes (<i>Léase Advertencias e Interacciones farmacodinámicas</i>).	Desconocida
<i>Trastornos endocrinos (Léase Advertencias y Precauciones)</i>	Hipotiroidismo	Común
	Hipertiroidismo a veces fatal	Común
	Aumento de creatinina en la sangre. Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH).	Muy rara



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Clasificación por sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos oculares</i>	Microdepósitos corneales usualmente limitados al área debajo de la pupila. Pueden asociarse a halos coloreados ante luz resplandeciente o visión borrosa. Los microdepósitos corneales consisten de depósitos lipídicos complejos y son reversibles luego de discontinuar el tratamiento.	Muy común
	Neuropatía/ neuritis óptica que puede progresar a la ceguera (Léase <i>Advertencias</i>).	Muy rara
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Trastornos gastrointestinales benignos (náuseas, vómitos, disgeusia), ocurren usualmente con la dosis de carga y se resuelven reduciendo la dosis.	Muy común
	constipación	Común
	boca seca	Poco común
	Pancreatitis/ pancreatitis aguda	Desconocida
<i>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</i>	Granuloma, incluyendo granuloma de médula ósea	Desconocida
<i>Trastornos hepato biliares (Léase Advertencias y Precauciones)</i>	Incremento aislado de las transaminasas séricas, usualmente moderado (1,5 a 3 veces el rango normal), ocurre al inicio de la terapia. Pueden normalizarse reduciendo la dosis o incluso espontáneamente.	Muy común
	Trastornos hepáticos agudos con transaminasas séricas altas y/o ictericia, incluyendo falla hepática, que son a veces fatales.	Común
	Enfermedad hepática crónica (hepatitis pseudo-alcohólica, cirrosis) a veces fatal.	Muy rara
<i>Trastornos del sistema inmune</i>	Edema angioneurótico (edema de Quincke).	Desconocida
	Reacción anafiláctica/ anafilactoide incluyendo shock.	
<i>Exploraciones complementarias:</i>	Incremento de la creatinina sérica.	Muy rara
<i>Trastornos del metabolismo y nutrición</i>	Disminución del apetito.	Desconocida
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Síndrome similar al Lupus o Lupus inducido por fármacos	Desconocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Temblor extrapiramidal, pesadillas, trastornos del sueño.	Común
	Neuropatía periférica sensitivo-motora y/o miopatía usualmente reversible al suspender el medicamento (Léase <i>Advertencias</i>).	Poco común
	Ataxia cerebelosa, hipertensión intracraneal benigna (pseudo-tumor cerebral), cefalea.	Muy rara
	Parkinsonismo, parosmia.	Desconocida
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Estado de confusión/ delirio, alucinaciones.	Desconocida



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Clasificación por sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas</i>	Epididimitis, impotencia.	Muy rara
	Disminución de libido.	Desconocida
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>	Toxicidad pulmonar (neumonitis alveolar/ intersticial o fibrosis, pleuritis, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada / BOOP), a veces fatal (Léase <i>Advertencias</i>).	Común
	Hemorragia pulmonar.	Desconocida
	Broncoespasmo en pacientes con falla respiratoria severa y especialmente en pacientes asmáticos.	Muy rara
	Síndrome agudo de insuficiencia respiratoria del adulto, a veces fatal, por lo general ocurre inmediatamente después de la cirugía (posible interacción con oxígeno en concentraciones altas) (Léase <i>Advertencias, Precauciones e Interacciones</i>).	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Fotosensibilidad (Léase <i>Precauciones</i>).	Muy común
	Pigmentación gris pizarra o piel azulada en caso de tratamiento prolongado con dosis diarias elevadas: estas pigmentaciones desaparecen lentamente luego de la discontinuación del tratamiento. Eczema.	Común
	Eritema durante la radioterapia, brotes de la piel (rash cutáneo) usualmente inespecíficos, dermatitis exfoliativa, alopecia.	Muy rara
	Urticaria, reacciones cutáneas severas algunas veces fatales incluyendo necrólisis epidérmica tóxica/ síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatitis bullosa y reacción a medicamentos con síntomas sistémicos y eosinofilia (DRESS).	Desconocida
<i>Trastornos vasculares</i>	Vasculitis	Muy rara
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos:</i>	disfunción primaria del injerto (DPI) post trasplante cardíaco (ver sección <i>Advertencias y precauciones</i>)	Desconocida

SOBREDOSIS

Signos y Síntomas

De la sobredosis aguda con Amiodarona oral no hay mucha información disponible. Se han reportado unos pocos casos de bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco, taquicardia ventricular, torsade de pointes, falla circulatoria y daño hepático.

Manejo

El tratamiento debe ser sintomático. Ni la Amiodarona ni sus metabolitos son removidos con diálisis.

PRESENTACIONES



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (INSERTO)

Cordarone® comprimidos:

Caja x 1 blíster x 5 comprimidos

Caja x 3 blísteres x 10 comprimidos

Caja x 1 blísteres x 2 comprimidos

No todas las presentaciones están disponibles en todos los mercados.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura no mayor a 30 °C.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

VENTA BAJO RECETA MÉDICA

FABRICADO POR

sanofi-aventis S.A., Ctra. C-35 (La Batlória-Hostalric) Km 63,09 17404 Riells I Viabrea(Girona) España.

Titular para Rep. Dom.: Sanofi-aventis de la República Dominicana S.A.

IMP./ DISTR.

sanofi-aventis del Ecuador S.A., Quito-Ecuador.

sanofi-aventis de Guatemala S.A.

Bolivia: Quimiza Ltda..


REVISIÓN LOCAL: 26/10/2021

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- España – AEMPS. Trangorex 200 mg comprimidos. Reg: 48048. Titular: sanofi-aventis, S.A. Revisión: 06/2020
- CCDS V21 – LRC 21/12/2018

Cordarone[®]

Cordarone[®] Centro América y Caribe-Ecuador-Bolivia / **Tablets 200 mg - English**



Congestive heart failure (CHF)



Cordarone®

Amiodarone Hydrochloride

Tablets 200 mg

Oral use

COMPOSITION

Cordarone® Tablets

Each tablet contains: Amiodarone Hydrochloride 200 mg.

Excipients: lactose monohydrate, corn starch, polyvinylpyrrolidone, magnesium stearate, colloidal silica.

THERAPEUTIC ACTION

Antiarrhythmics Class III.

ATC Code: C01BD01(C: Cardiovascular system)

INDICATIONS

Amiodarone is indicated in the treatment of serious rhythm disorders, in cases of resistance or other therapeutic contraindications:

- Atrial rhythm disorders (in particular, maintenance of sinus rhythm after reducing fibrillation or auricular flutter).
- Ventricular rhythm disorders (threatening ventricular extrasystoles, salvos TV, crisis prevention of ventricular tachycardia or ventricular fibrillation).
- Rhythm disorders with a syndrome Wolff - Parkinson - White.

Given its pharmacological properties, Amiodarone is particularly indicated when these rhythm disorders complicate an underlying cardiac pathology:

- Angor or severe coronary insufficiency (owned antianginal and anti-ischemic Amiodarone).
- Heart failure (mild impact of Amiodarone on myocardial contractility).

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamics

Considering Amiodarone use in cardio-pulmonary resuscitation:

The safety and efficacy of Amiodarone IV in patients with out-of-hospital cardiac arrest due to shock (defibrillator) resistant ventricular fibrillation have been evaluated in two double-blind studies: the ARREST study (a comparison of Amiodarone to placebo),

and the ALIVE study (a comparison of Amiodarone to lidocaine). The primary endpoint of the both studies was survival to hospital admission.

In the ARREST study, 504 patients with out-of-hospital cardiac arrest resulting from ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia resistant to three or more defibrillation shocks and epinephrine, were randomized to Amiodarone 300 mg diluted in 20 mL 5 % dextrose rapidly injected into a peripheral vein (246 patients) or to placebo (258 patients). Of the 197 patients (39 %) who survived to be admitted to hospital, Amiodarone significantly increased the chances to be resuscitated and admitted to the hospital: 44 % in the Amiodarone group versus 34 % in the placebo group respectively [$p = 0.03$]. After adjustment for other independent predictors of outcome, the adjusted odds ratio for survival to admission to hospital in the Amiodarone group as compared with the placebo group was 1.6 (95 % confidence interval, 1.1 to 2.4; $p = 0.02$).

More patients in the Amiodarone group than in the placebo group had presented hypotension (59 % versus 25 %, $p = 0.04$) or bradycardia (41 % versus 25 %, $p = 0.004$).

In the ALIVE study, 347 patients with ventricular fibrillation resistant to three defibrillation shocks, epinephrine, and a further defibrillation shock, or with recurrence of ventricular fibrillation after initially successful defibrillation, were randomized to receive Amiodarone (5 mg per kilogram of estimated bodyweight diluted in 30 mL 5 % dextrose) and lidocaine matching placebo, or lidocaine (1.5 mg per kilogram at a concentration of 10 mg per milliliter) and Amiodarone matching placebo containing the same diluent (polysorbate 80). Of the 347 patients enrolled, Amiodarone significantly increased the chances to be resuscitated and admitted to hospital: 22.8 % in the Amiodarone group (41 patients of 180) and 12 % in the lidocaine group (20 patients of 167) [$p = 0.009$]. After adjustment for other factors that may influence the likelihood of survival, the adjusted odds ratio for survival to hospital admission in recipients of Amiodarone as compared with recipients of lidocaine was 2.49 (95 percent confidence interval, 1.28 to 4.85; $p=0.007$).

There were no differences between the treatment groups in the proportions of patients who needed treatment for bradycardia with atropine or pressor treatment with dopamine or in the proportions receiving open-label lidocaine.

The proportion of patients in whom asystole occurred following defibrillation shock after administration of the initial study drug was significantly higher in the lidocaine group (28.9 %) than in the Amiodarone group (18.4%), $p = 0.04$.

Pharmacokinetics

Amiodarone is metabolized mainly by CYP3A4, and also by CYP2C8.

Amiodarone and its metabolite, desethylamiodarone, exhibit a potential *in vitro* to inhibit CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 and 2C8. Amiodarone and desethylamiodarone have also a potential to inhibit some transporters such as P-gp and organic cation transporter (OCT2) (One study shows a 1.1% increase in concentration of creatinine (a OCT 2 substrate) *In vivo* data describe Amiodarone interactions on CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 and P-gp substrates.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Attack Treatment

The usual dosing regimen is 3 tablets per day, for 8 to 10 days.

In some cases the attack treatment may require higher doses (4-5 tablets per day), always for short periods and under ECG monitoring.

Maintenance treatment

Find the lowest effective dose which varies between ½ and 2 tablets for 5 consecutive days per week, this is possible due to its prolonged therapeutic action.

CONTRAINDICATIONS

- Sinus bradycardia, sinoatrial block, and sick sinus syndrome (risk of sinus arrest), severe atrioventricular conduction disorders, unless a pacemaker is fitted .
- Combined therapy with drugs which may induce “ torsade de pointes ” (see Interactions)
- Thyroid dysfunction
- Known hypersensitivity to iodine or to Amiodarone or to any of the excipients
- Pregnancy, unless exceptional circumstances (see Pregnancy)
- Lactation (see Lactation)

WARNINGS

-During treatment, avoid exposure to sunlight.

- *Cardiac disorders* (see Adverse Reactions)

The pharmacological action of Amiodarone induces ECG changes such as QT prolongation (related to prolonged repolarization) with the possible development of U-waves. However these changes do not reflect toxicity.

In the elderly, heart rate may decrease markedly.

Treatment should be discontinued in case of onset of 2nd or 3rd degree A-V block, sinoatrial block, or bifascicular block.

- *Hyperthyroidism* (see Precautions and Adverse Reactions)

Hyperthyroidism may occur during Amiodarone treatment, or, up to several months after discontinuation. Clinical features, usually slight, such as weight loss, onset of arrhythmia, angina, and congestive heart failure should alert the physician. The diagnosis is supported by a clear decrease in serum ultrasensitive TSH (usTSH) level. In which case Amiodarone should be withdrawn.

Recovery usually occurs within a few months following withdrawal of treatment; clinical recovery precedes the normalization of thyroid function tests. Severe cases, with clinical presentation of thyrotoxicosis, and sometimes fatal require emergency therapeutical management. The treatment should be adjusted to each individual case: anti-thyroid drugs (that may not be always effective), corticosteroid therapy, beta-blockers.

- *Neuromuscular disorders* (see Adverse Reactions)

Amiodarone may induce peripheral sensorimotor neuropathy and/or myopathy. Recovery usually occurs within several months after Amiodarone withdrawal, but may sometimes be incomplete.

Applicable to All Formulations

- *Cardiac disorders* (see Adverse Reactions)

Onsets of new arrhythmias or worsening of treated arrhythmias, sometimes fatal, have been reported. It is important, but difficult, to differentiate a lack of efficacy of the drug from a proarrhythmic effect, whether or not this is associated with a worsening of the cardiac condition.

Proarrhythmic effects are more rarely reported with Amiodarone than with the other antiarrhythmic agents, and generally occur in the context of QT prolonging factors such as drug interactions and / or electrolytic disorders (See Interactions and Adverse Events). Despite QT interval prolongation, Amiodarone exhibits a low torsadogenic activity.

- *Severe Bradycardia*

Cases of severe, potentially life-threatening bradycardia and heart block have been observed when Amiodarone is used in combination with sofosbuvir in combination with another hepatitis C virus (HCV) direct acting antiviral (DAA), such as daclatasvir, simeprevir, or ledipasvir. Therefore, coadministration of these agents with Amiodarone is not recommended.

If concomitant use with Amiodarone cannot be avoided, it is recommended that patients are closely monitored when initiating sofosbuvir in combination with other DAAs. Patients who are identified as being at high risk of bradyarrhythmia should be continuously monitored for at least 48 hours in an appropriate clinical setting after initiation of the concomitant treatment with sofosbuvir.

Due to the long half-life of Amiodarone, appropriate monitoring should also be carried out for patients who have discontinued Amiodarone within the past few months and are to be initiated on sofosbuvir alone or in combination with other direct DAAs.

Patients receiving these hepatitis C medicines with Amiodarone, with or without other medicines that lower heart rate, should be warned of the symptoms of bradycardia and heart block and should be advised to seek urgent medical advice if they experience them.

- *Primary graft dysfunction (PGD) post cardiac transplant:*

In retrospective studies, amiodarone use in the transplant recipient prior to heart transplant has been associated with an increased risk of PGD.

PGD is a life-threatening complication of heart transplantation that presents as left, right or biventricular dysfunction occurring within the first 24 hours of transplant surgery

for which there is no identifiable secondary cause (see Section 11). Severe PGD may be irreversible.

For patients who are on the heart transplant waiting list, consideration should

- *Pulmonary disorders* (see Adverse Reaction)

Onset of dyspnea or non-productive cough may be related to pulmonary toxicity such as interstitial pneumonitis. Very rare cases of interstitial pneumonitis have been reported with intravenous Amiodarone. A chest X-Ray should be performed when the diagnosis is suspected, in patients developing effort dyspnea whether isolated, or, associated with deterioration of general health status (fatigue, weight loss, fever). Amiodarone therapy should be re-evaluated since interstitial pneumonitis is generally reversible following early withdrawal of Amiodarone (clinical signs usually resolving within 3 to 4 weeks, followed by slower radiological and lung pulmonary function improvement within several months), and corticosteroid therapy should be considered. Very rare cases of severe respiratory complications, sometimes fatal, have been observed usually in the period immediately following surgery (adult acute respiratory distress syndrome); a possible interaction with a high oxygen concentration may be implicated (see Interactions and Adverse Reactions).

- *Liver disorders* (see Interactions)

Close monitoring of liver function tests (transaminases) is recommended as soon as Amiodarone is started and regularly during treatment. Acute liver disorders (including severe hepatocellular insufficiency or hepatic failure, sometimes fatal) and chronic liver disorders may occur with oral and intravenous forms and within the first 24 hours of IV Amiodarone. Therefore, Amiodarone dose should be reduced or the treatment discontinued if the transaminases increase exceeds three times the normal range. Clinical and biological signs of chronic liver disorders due to oral Amiodarone may be minimal (hepatomegaly, transaminases increased up to 5 times the normal range) and reversible after treatment withdrawal, however fatal cases have been reported.

- *Eye disorders* (see Adverse Reactions)

If blurred or decreased vision occurs, complete ophthalmologic examination including fundoscopy should be promptly performed. Appearance of optic neuropathy and/or optic neuritis requires Amiodarone withdrawal due to the potential progression to blindness.

- *Severe bullous reactions*

Life-threatening or even fatal cutaneous reactions Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) (see Interactions). If symptoms or signs of SJS, TEN (e.g. progressive skin rash often with blisters or mucosal lesions) are present Amiodarone treatment should be discontinued immediately.

- *Drug interactions (see Interactions)*

Concomitant use of Amiodarone is not recommended with the following drugs: beta-blockers, heart rate lowering calcium channel inhibitors (verapamil, diltiazem), stimulating laxative agents which may cause hypokalemia.

PRECAUTIONS

As undesirable effects (see Adverse Reactions) are usually dose-related, the minimum effective maintenance dose should be given.

Patients should be instructed to avoid exposure to sun and to use protective measures during therapy (see Adverse Reactions).

Monitoring (see Warnings and Adverse Reactions):

Before starting Amiodarone, it is recommended to perform an ECG and serum potassium measurement. Monitoring of transaminases (see Warnings) and ECG is recommended during treatment.

Moreover, as Amiodarone may induce hypothyroidism or hyperthyroidism, particularly in patients with personal history of thyroid disorders, clinical and biological (usTSH) monitoring is recommended before starting Amiodarone. This monitoring should be carried out during treatment and for several months following its discontinuation. Serum usTSH level should be measured when thyroid dysfunction is suspected.

In particular in the context of chronic administration of antiarrhythmic drugs, cases of increase in the ventricular defibrillation and/or pacing threshold of the pacemaker or implantable cardioverter defibrillator device have been reported, potentially affecting its efficacy. Therefore, a repeated verification of the functioning of the device before and during Amiodarone treatment is recommended.

Thyroid hormone abnormalities (see Adverse Reactions):

Amiodarone contains iodine and thus may interfere with radio-iodine uptake. However, thyroid function tests (free-T3, free-T4, usTSH) remain interpretable. Amiodarone inhibits peripheral conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine (T3) and may cause isolated biochemical changes (increase in serum free-T4, free-T3 being slightly decreased or even normal) in clinically euthyroid patients. There is no reason in such cases to discontinue Amiodarone treatment.

Hypothyroidism should be suspected if the following clinical signs, usually slight, occur: weight gain, cold intolerance, reduced activity, excessive bradycardia. The diagnosis is supported by a clear increase in serum usTSH. Euthyroidism is usually obtained within 1 to 3 months following the discontinuation of treatment. In life-threatening situations, Amiodarone therapy can be continued, in combination with L-Thyroxine. The dose of L-Thyroxine is adjusted according to TSH levels.

Pediatric patients

The safety and efficacy of Amiodarone in pediatric patients have not been established. Therefore, its use in pediatric patients is not recommended.

Anesthesia (see sections Interactions and Adverse Reactions):

Before surgery, the anesthetist should be informed that the patient is taking Amiodarone.

Related to excipients

Lactose: this product contains lactose. If your doctor has told you that you have intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicine.

INTERACTIONS

Pharmacodynamic Interactions

- **Drugs inducing Torsade de Pointes**

Combined therapy with drugs that may induce “*torsade de pointes*” is contra-indicated (see Contraindications):

- antiarrhythmic agents such as Class Ia, sotalol, bepridil,
- Non-antiarrhythmic agents such as vincamine, some neuroleptic agents, cisapride, erythromycin IV, pentamidine (when parenterally administrated), as there is an increased risk of potentially lethal “*torsade de pointes*”.

- **Drugs prolonging QT**

Co-administration of Amiodarone with drugs known to prolong the QT interval must be based on a careful assessment of the potential risks and benefits for each patient since the risk of *torsade de pointes* may increase (see Warnings) and patients should be monitored for QT prolongation.

Fluoroquinolones should be avoided in patients receiving Amiodarone.

- **Drugs lowering heart rate or causing automaticity or conduction disorders**

Combined therapy with these drugs is not recommended.

Beta-blockers and heart rate lowering calcium channel inhibitors (verapamil, diltiazem) as automaticity (excessive bradycardia) and conduction disorders may occur.

- **Agents which may induce hypokalemia**

Combined therapy with the following drugs is not recommended.

- stimulating laxative agents which may cause hypokalemia thus increasing the risk of “*torsade de pointes*”; other types of laxatives should be used.

Caution should be exercised when using the following drugs in combination with Cordarone®:

- Diuretics inducing hypokalemia, either alone or combined
- Systemic corticosteroids (gluco-, mineralo-), tetracosactide
- Amphotericin B (IV)

It is necessary to prevent the onset of hypokalemia (and to correct hypokalemia); the QT interval should be monitored and, in case of “*torsade de pointes*”, anti-arrhythmic agents should not be given (ventricular pacing should be initiated; IV magnesium may be used).

- **General Anesthesia (see Precautions and Adverse Reactions)**

Potentially severe complications have been reported in patients undergoing general anesthesia: bradycardia (unresponsive to atropine), hypotension, conduction disorders, decreased cardiac output.

Very rare cases of severe respiratory complications (adult acute respiratory distress syndrome), sometimes fatal, have been observed usually in the period immediately following surgery. A possible interaction with a high oxygen concentration may be implicated.

Effect of Cordarone® on Other Medicinal Products

Amiodarone and/or its metabolite, desethylamiodarone, inhibit CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 and P-glycoprotein and may increase exposure of their substrates.

Due to the long half-life of Amiodarone, interactions may be observed for several months after discontinuation of Amiodarone.

- **PgP substrates**

Amiodarone is a P-gp inhibitor. Co administration with P-gp substrates is expected to result in an increase of their exposure.

- *Digitalis*: Disturbances in automaticity (excessive bradycardia) and atrioventricular conduction (synergistic action) may occur; in addition, an increase in plasma digoxin concentrations is possible due to the decrease in digoxin clearance.

ECG, and digoxin plasma levels should be monitored, and patients should be observed for clinical signs of digitalis toxicity. It may be necessary to adjust dosage of digitalis treatment.

- *Dabigatran*: Caution should be exercised when Amiodarone is co administered with dabigatran due to the risk of bleeding. It may be necessary to adjust the dosage of dabigatran as per its label.

- **CYP 2C9 substrates**

Amiodarone raises the concentrations of CYP 2C9 substrates such as warfarin or phenytoin by inhibition of the cytochrome P450 2C9.

- *Warfarin*: The combination of warfarin with Amiodarone may exacerbate the effect of the oral anticoagulant thus increasing the risk of bleeding. It is necessary to monitor prothrombin (INR) levels more regularly and to adjust oral doses of anticoagulant agents both during treatment with Amiodarone and after discontinuation of Amiodarone treatment.

- *Phenytoin*: The combination of phenytoin with Amiodarone may lead to phenytoin overdose, resulting in neurological signs. Clinical monitoring should be undertaken and phenytoin dosage should be reduced as soon as overdose signs appear; phenytoin plasma levels should be determined.

- **CYP2D6 substrates**

- *Flecainide*: Amiodarone raises plasma concentrations of flecainide by inhibition of the cytochrome CYP 2D6. Therefore, flecainide dosage should be adjusted.

- **CYP P450 3A4 : substrates**

When such drugs are co-administered with Amiodarone, an inhibitor of CYP 3A4, this may result in a higher level of their plasma concentrations, which may lead to a possible increase in their toxicity:

- *Cyclosporin*: its combination with Amiodarone may increase cyclosporin plasma levels. Dosage should be adjusted.
- *Fentanyl*: its combination with Amiodarone may enhance the pharmacologic effects of fentanyl and increase the risk of its toxicity.
- *Statins*: The risk of muscular toxicity (e.g. rhabdomyolysis) is increased by concomitant administration of Amiodarone with statins metabolized by CYP 3A 4 such as simvastatin, atorvastatin and lovastatin. It is recommended to use a statin not metabolized by CYP 3A4 when given with Amiodarone.
- *Other drugs metabolized by CYP 3A4*: lidocaine, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine, colchicine.

Effect of Other Products on Cordarone®

CYP3A4 inhibitors and CYP2C8 inhibitors may have a potential to inhibit Amiodarone metabolism and to increase its exposure.

It is recommended to avoid CYP 3A4 inhibitors (e.g. grapefruit juice and certain medicinal products) during treatment with Amiodarone.

Other Drug Interactions with Cordarone®

Coadministration of Amiodarone with Sofosbuvir alone or in combination with another HCV direct acting antiviral (such as daclatasvir, simeprevir, or ledipasvir) is not recommended as it may lead to serious symptomatic bradycardia. The mechanism for this bradycardia effect is unknown.

If coadministration cannot be avoided, cardiac monitoring is recommended (see Warnings).

USE IN PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy

In view of its effects on the fetal thyroid gland, Amiodarone is contraindicated during pregnancy, except if the benefits outweigh the risks.

Lactation

Amiodarone is excreted in breast milk in significant quantities and is therefore contraindicated in breast-feeding mothers.

DRIVING A VEHICLE OR PERFORMING OTHER HAZARDOUS TASKS

According to the safety data for Amiodarone, there is no evidence that Amiodarone impairs the ability to drive a vehicle, or operate machinery.

ADVERSE REACTIONS

The following CIOMS frequency rating is used, when applicable:

Very common $\geq 10\%$; Common $\geq 1\%$ and $<10\%$; Uncommon $\geq 0.1\%$ and $<1\%$; Rare $\geq 0.01\%$ and $<0.1\%$; Very rare $<0.01\%$, Unknown (cannot be estimated from available data).

SOC	Adverse reaction	Frequency
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	Hemolytic anemia, aplastic anemia, thrombocytopenia	Very rare
	Neutropenia, agranulocytosis	Not Known
<i>Cardiac disorders</i>	Bradycardia, generally moderate and dose-related	Common
	Onset or worsening of arrhythmia, sometimes followed by cardiac arrest (see Warnings and Interactions)	Uncommon
	Conduction disturbances (sinoatrial block, AV block of various degrees) (see Precautions)	Uncommon
	Marked bradycardia or sinus arrest in patients with sinus node dysfunction and / or in elderly patients	Very rare
	Torsade de pointes (see Warnings and Pharmacological Interactions)	Not known
<i>Injury, poisoning and procedural complications</i>	Primary graft dysfunction post cardiac transplant (see Section 5)	Not known
<i>Endocrine disorders (see Warnings and Precautions)</i>	Hypothyroidism	Common
	Hyperthyroidism sometimes fatal	Common
	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)	Very rare
<i>Eye disorders</i>	Corneal microdeposits usually limited to the area under the pupil. They may be associated with colored halos in dazzling light or blurred vision.	Very common

	Corneal micro-deposits consist of complex lipid deposits and are reversible following discontinuation of treatment.	
	Optic neuropathy / neuritis that may progress to blindness (see Warnings).	Very rare
<i>Gastrointestinal disorders</i>	Benign gastrointestinal disorders (nausea, vomiting, dysgeusia) usually occurring with loading dosage and resolving with dose reduction.	Very common
	Pancreatitis/ acute pancreatitis, dry mouth, constipation	Not known
<i>General disorders and administration site conditions</i>	Granuloma, including bone marrow granuloma	Not known
<i>Hepato-biliary disorders (see Warnings and Precautions)</i>	Isolated increase in serum transaminases, which is usually moderate (1.5 to 3 times normal range), occurring at the beginning of therapy. It may return to normal with dose reduction or even spontaneously.	Very common
	Acute liver disorders with high serum transaminases and/or jaundice, including hepatic failure, which are sometimes fatal.	Common
	Chronic liver disease (pseudo alcoholic hepatitis, cirrhosis), sometimes fatal.	Very rare
<i>Immune system disorders</i>	Angioneurotic edema (Quincke's Edema)	Not known
	Anaphylactic/ anaphylactoid reaction including shock	Not known
	Increased serum creatinine	Very rare
<i>Metabolism and nutrition disorders</i>	Decreased appetite	Not Known
<i>Nervous system disorders</i>	Extrapyramidal tremor, nightmares, sleep disorders	Common
	Peripheral sensorimotor neuropathy and/or myopathy, usually reversible on withdrawal of the drug (see Warnings)	Uncommon
	Cerebellar ataxia, benign intracranial hypertension (pseudo-tumor cerebral), headache.	Very rare
	Parkinsonism, parosmia	Not Known
<i>Psychiatric disorders</i>	Confusional state/ delirium, hallucination	Not known
<i>Reproductive system and</i>	Epididymitis, impotence	Very rare

<i>breast disorders</i>	Libido decreased	Not known
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	Pulmonary toxicity (alveolar/ interstitial pneumonitis or fibrosis, pleuritis, bronchiolitis obliterans organizing pneumonia/ BOOP), sometimes fatal (see Warnings).	Common
	Pulmonary haemorrhage	Not known
	Bronchospasm in patients with severe respiratory failure and especially in asthmatic patients	Very rare
	Adult acute respiratory distress syndrome, sometimes fatal, usually immediately after surgery (possible interaction with a high oxygen concentrate on) (see Warnings, Precautions and Interactions).	
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	Photosensitivity (see Precautions)	Very common
	Slate grey or bluish pigmentations of the skin in case of prolonged treatment with high daily dosages; such pigmentations slowly disappear following treatment discontinuation.	Common
	Erythema during the course of radiotherapy, skin rashes, usually non- specific, exfoliative dermatitis, alopecia.	Very rare
	Eczema, urticaria, severe skin reactions sometimes fatal including toxic epidermal necrolysis/Stevens- Johnson syndrome, Bullous dermatitis and Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms.	Not known
<i>Vascular disorders</i>	Vasculitis	Very rare

OVERDOSE

Signs and Symptoms

Not much information is available regarding acute overdose with oral Amiodarone. A few cases of sinus bradycardia, heart block, ventricular tachycardia, torsade de pointes, circulatory failure and hepatic injury have been reported.

Management

Treatment should be symptomatic. Neither Amiodarone nor its metabolites are removed during dialysis.

PRESENTATIONS

Cordarone® tablets:

Box x 1 blister x 5 tablets.

Box x 3 blisters x 10 tablets.

Box x 1 blister x 5 tablets.

Not all presentations are available in all markets.

STORAGE CONDITION

Store at a temperature no higher than +30°C.

KEEP IT IN THE ORIGINAL PACKAGE, DO NOT USE IT AFTER EXPIRY DATE PRINTED IN THE PACKAGE.

KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN.

PRESCRIPTION ONLY MEDICINE.

MANUFACTURER

Sanofi Winthrop Industrie, 1 rue de la Vierge, Ambares – 33565 CARBON BLANC CEDEX –
France

IMP./ DISTR.

sanofi-aventis del Ecuador S.A., Quito-Ecuador.

sanofi-aventis de Guatemala S.A.

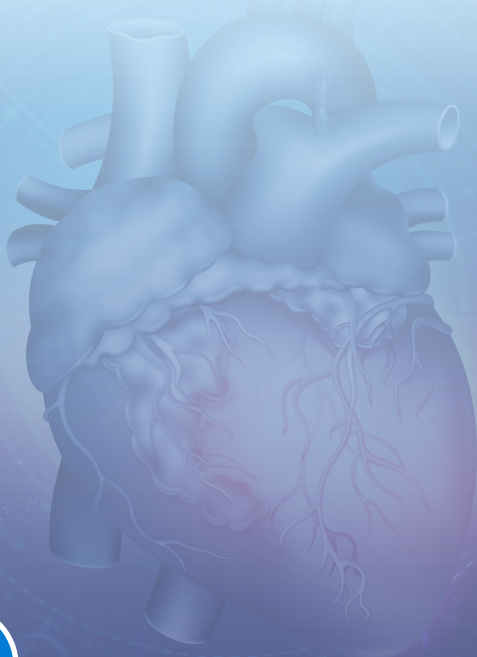
Bolivia: Quimiza Ltda. – Q.F. Maysa Claros Paz.

Amiodarone CCDSv21 (LRC 21Dec-2018)

Last review: December 2018

Cordarone[®]

Cordarone[®] Centro América y Caribe-Bolivia
Injectable solution 150 mg/ 3 mL - English



Cordarone®

Amiodarona Clorhidrato

Solución inyectable 150 mg/ 3 ml

Vía intravenosa

COMPOSICIÓN

Cordarone® Solución inyectable

Cada ampolla contiene: Amiodarona Clorhidrato 0,150 g.

Excipientes: alcohol bencílico 60mg, polisorbato 80, agua para inyección c.s. 3 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiarrítmico clase III.

Código ATC: C01BD01 (C: Sistema cardiovascular)

INDICACIONES

Trastornos graves del ritmo cardíaco, cuando la vía oral no es adecuada, particularmente:

- Trastornos del ritmo atrial con ritmo ventricular rápido.
- Taquicardias del síndrome de Wolff – Parkinson – White.
- Trastornos del ritmo ventricular confirmados, sintomáticos e invalidantes.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

Al considerar el uso de Amiodarona en la resucitación cardio-pulmonar:

La eficacia y seguridad de la Amiodarona endovenosa en pacientes con paro cardíaco fuera del hospital debido a fibrilación ventricular resistente al choque (desfibrilador) fue evaluada en dos estudios doble ciego: el estudio ARREST (comparación de Amiodarona vs. placebo) y el estudio ALIVE (comparación de Amiodarona vs. lidocaína). El criterio de valoración primario en ambos estudios fue la supervivencia hasta la admisión hospitalaria.

En el estudio ARREST, 504 pacientes con paro cardíaco fuera del hospital resultante de fibrilación ventricular o de taquicardia ventricular sin pulso resistente a 3 o más desfibrilaciones y epinefrina, se aleatorizaron a

Amiodarona 300mg diluida en 20 ml de dextrosa al 5% inyectada rápidamente en una vena periférica (246 pacientes) o a placebo (258 pacientes). De los 197 pacientes (39%) que sobrevivieron para ser admitidos en el hospital, la Amiodarona incrementó de manera significativa la probabilidad de ser reanimado y admitido en el hospital: 44% en el grupo Amiodarona vs. 34% en el grupo placebo respectivamente ($p=0,03$). Luego del ajuste con otros predictores del resultado independientes, el odds ratio ajustado para la supervivencia al ingreso en el hospital fue de 1,6 en el grupo Amiodarona en comparación con el grupo placebo (intervalo de confianza del 95%; 1,1 a 2,4; $p = 0,02$).

Un mayor número de pacientes en el grupo Amiodarona presentaron hipotensión en comparación con el grupo placebo (59% vs. 25%; $p=0,04$) o bradicardia (41% vs. 25 %; $p=0,004$).

En el estudio ALIVE, 347 pacientes con fibrilación ventricular resistente a 3 desfibrilaciones, epinefrina y una desfibrilación adicional, o con recurrencia de fibrilación ventricular después de una desfibrilación inicial exitosa, fueron aleatorizados a recibir Amiodarona (5 mg por kilogramo del peso corporal estimado, diluidos en 30ml de dextrosa al 5 %) y placebo de lidocaína, o lidocaína (1,5 mg por kilogramo a una concentración de 10 mg por mililitro) y placebo de Amiodarona con el mismo diluyente (polisorbato 80). De los 347 pacientes admitidos, la Amiodarona incrementó significativamente la probabilidad de ser reanimado y admitido en el hospital: 22,8% en el grupo Amiodarona (41 pacientes de 180) y 12% en el grupo lidocaína (20 pacientes de 167) [$p=0,009$]. Luego del ajuste con otros factores que pueden afectar la probabilidad de supervivencia, el odds ratio ajustado para la supervivencia al ingreso en el hospital fue de 2,49 en los pacientes que recibieron Amiodarona respecto a los que recibieron lidocaína (intervalo de confianza del 95%; 1,28 a 4,85; $p=0,007$).

Entre los grupos de tratamiento no hubo diferencia en la proporción de pacientes que requirieron tratamiento para la bradicardia con atropina o tratamiento para la presión con dopamina, ni en la proporción que recibió lidocaína de manera abierta.

La proporción de pacientes que presentaron asistolia luego de la descarga del desfibrilador y después de la administración del medicamento inicial del estudio, fue significativamente más elevado en el grupo de lidocaína (28,9%) que en el grupo de Amiodarona (18,4%), $p=0,04$.

Farmacocinética

La Amiodarona se metaboliza principalmente por la CYP3A4 y también por CYP2C8.

La Amiodarona y su metabolito, desetilamiodarona, presentan un potencial inhibitorio *in vitro* de CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 y 2C8. Amiodarona y desetilamiodarona también tienen el potencial para inhibir determinados transportadores tales como P-gp y el transportador orgánico de cationes (OCT2). Un estudio muestra un aumento del 1,1% en la concentración de creatinina (un sustrato de OCT2). La información *in vivo* describe las interacciones de Amiodarona con CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 y sustratos para P-gp.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Infusión intravenosa

La dosis de carga usual es 5 mg/kg en 250 ml de suero glucosado al 5%, administrada durante un período de 20 minutos a 2 horas. Esta administración se puede repetir 2 a 3 veces en 24 horas. La velocidad de infusión debe ajustarse según la respuesta clínica.

El efecto terapéutico se manifiesta en los primeros minutos y disminuye progresivamente, por lo que debe instaurarse una infusión de mantenimiento.

Dosis de mantenimiento: 10 a 20 mg/kg/día (usualmente de 600 a 800 mg y hasta 1,2 g en 24 horas) en 250 ml de suero glucosado al 5% durante varios días. El cambio a la vía oral se debe hacer desde el primer día de perfusión.

Inyección intravenosa (Léase Advertencias)

La dosis de 5 mg/kg se inyecta en un período de al menos 3 minutos. No se deben utilizar simultáneamente otras preparaciones en la misma jeringa.

En el caso específico de fibrilación ventricular resistente a reanimación cardiopulmonar por paro (desfibrilador), se administrará la primera dosis por inyección intravenosa en bolo de 300 mg de Amiodarona (o 5 mg/kg) diluida en 20 ml de solución de dextrosa al 5%. Si la fibrilación ventricular persiste, se puede considerar una dosis intravenosa adicional de 150 mg (o 2,5 mg/kg).

CONTRAINDICACIONES

- Bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular y síndrome del nodo sinusal enfermo (riesgo de paro sinusal), trastornos severos de la conducción aurículo-ventricular, a menos que se coloque un marcapasos.
- Terapia combinada con medicamentos que puedan inducir "torsade de pointes" (Léase *Interacciones*).
- Disfunción tiroidea.
- Hipersensibilidad conocida al Yodo, a la Amiodarona o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo, salvo circunstancias excepcionales (Léase *Embarazo*).
- Lactancia (Léase *Lactancia*).

Aplicable a la formulación intravenosa

- Trastornos de la conducción bi o trifascicular, a menos que se coloque un marcapasos permanente o que el paciente se encuentre en la unidad de cuidados especiales y la Amiodarona se utilice bajo la protección de marcapasos electrosistólico.
- Hipotensión arterial severa, colapso circulatorio.
- Se contraindica la inyección intravenosa en caso de hipotensión, insuficiencia respiratoria severa, miocardiopatía o insuficiencia cardíaca (posible empeoramiento).

Las contraindicaciones anteriores no aplican si la Amiodarona se utiliza como tratamiento de emergencia de fibrilación ventricular resistente a la reanimación cardiopulmonar (desfibrilador).

ADVERTENCIAS

- Durante el tratamiento debe evitarse la exposición a los rayos solares.
- Generalmente no se recomienda la inyección intravenosa debido a los riesgos hemodinámicos (hipotensión severa, colapso circulatorio); se prefiere la infusión endovenosa cuando sea posible.
- Administrar la inyección endovenosa sólo en caso de emergencia cuando las terapias alternativas han fracasado y en la unidad de cuidados intensivos bajo monitoreo continuo (electrocardiograma, tensión arterial).
- La dosis es aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal. Salvo para el caso de fibrilación ventricular resistente a la reanimación cardiopulmonar por paro, la Amiodarona debe inyectarse en un período mínimo de 3 minutos. La inyección intravenosa no debe repetirse antes de 15 minutos después de la primera inyección incluso si se realiza una sola ampolla, (posible colapso irreversible).
- No mezclar con otras preparaciones en la misma jeringa. No inyectar otras preparaciones en la misma vía. Si se continúa con Amiodarona, debe administrarse por infusión intravenosa (Léase *Posología y Modo de administración*).

Aplicable a todas las presentaciones

- *Trastornos cardíacos (Léase Reacciones adversas)*

Se ha reportado desarrollo de nuevas arritmias o empeoramiento de las ya tratadas, algunas veces fatales. Es importante, aunque difícil, establecer si hay pérdida de eficacia del efecto proarrítmico del medicamento y si está asociada o no al empeoramiento de la condición cardíaca del paciente.

Los efectos proarrítmicos se reportan con menos frecuencia por el uso de Amiodarona que por el uso de otros agentes antiarrítmicos y generalmente ocurren por interacciones con medicamentos y/o trastornos de los electrolitos que prolongan el intervalo QT (Léase *Interacciones y Reacciones adversas*). A pesar de la prolongación del intervalo QT, la Amiodarona presenta una actividad torsadogénica baja.

El tratamiento con Amiodarona debe ser interrumpido en caso de inicio de bloqueo cardíaco

- Bradicardia severa

Cuando se utilizó Amiodarona con Sofosbuvir en combinación con otros agentes antivirales de acción directa frente a la hepatitis C como Daclatasvir, Simeprevir o Ledipasvir, se reportaron casos de bradicardia severa

potencialmente fatal y bloqueo cardíaco. Por tanto, no se recomienda la administración concomitante de estos agentes.

Si el uso concomitante con Amiodarona no se puede evitar, los pacientes deben estar cuidadosamente controlados al inicio del Sofosbuvir en combinación con otros antivirales de acción directa. Aquellos pacientes con alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorear al menos 48 horas continuas después de iniciar el Sofosbuvir en instalaciones clínicas apropiadas.

También es necesario monitorear a los pacientes que dejaron de tomar Amiodarona en los últimos meses y que iniciarán tratamiento con Sofosbuvir solo o en combinación con otros agentes antivirales de acción directa, ya que la Amiodarona tiene vida media larga.

Se debe advertir a los pacientes que reciben medicamentos para la hepatitis C y Amiodarona con o sin medicamentos antihipertensivos, los posibles síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco. En caso de que lleguen a presentar alguno de los síntomas, deben solicitar atención médica inmediata.

- *Trastornos pulmonares (Léase Reacciones adversas).*

El desarrollo de disnea o tos no productiva puede estar relacionado con toxicidad pulmonar como la neumonitis intersticial. Muy raramente se han reportado casos de neumonitis intersticial con Amiodarona endovenosa. En aquellos pacientes que desarrollen disnea de esfuerzo de manera aislada o asociada al deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso, fiebre), se debe realizar una radiografía de tórax para confirmar el diagnóstico. Es necesario reevaluar la terapia con Amiodarona y considerar el tratamiento con corticoide considerando que la neumonitis intersticial por lo general es reversible con la discontinuación temprana de la Amiodarona, los signos clínicos se resuelven en un período de 3 a 4 semanas mientras que la recuperación radiológica y de la función pulmonar es más lenta y puede tardar varios meses.

Muy rara vez en el período postquirúrgico, se han presentado complicaciones respiratorias severas y a veces fatales como el síndrome de sufrimiento respiratorio agudo del adulto, estas complicaciones podrían ser consecuencia de la interacción con oxígeno en concentración elevada (Léase *Interacciones y Reacciones adversas*).

- *Trastornos hepáticos (Léase Interacciones).*

Se recomienda el monitoreo cercano de las pruebas de función hepática (transaminasas) tan pronto como inicie el tratamiento con Amiodarona y de manera regular durante el mismo. Pueden ocurrir trastornos hepáticos agudos (incluyendo insuficiencia hepatocelular severa o falla hepática, a veces fatal) y trastornos hepáticos crónicos, tanto con las presentaciones orales como con las endovenosas y dentro de las primeras 24 horas de la

administración endovenosa. Es por esto que la dosis de Amiodarona debe reducirse o suspenderse si el incremento en las transaminasas excede 3 veces el rango normal.

Recientemente se han comunicado casos, de hepatotoxicidad con amiodarona tras su administración IV que pudieran deberse al disolvente (polisorbato 80) que la vehiculiza, en lugar del propio medicamento.

Los signos clínicos y biológicos de los trastornos hepáticos crónicos ocasionados por la Amiodarona oral, pueden ser mínimos (hepatomegalia, incremento de las transaminasas hasta 5 veces el valor normal) y reversibles luego de la suspensión del tratamiento, aunque se han reportado casos fatales.

- Trastornos oculares

Si ocurre visión borrosa o disminución de la visión, completar un examen oftalmológico incluyendo un examen de fondo de ojo, el cual debe ser realizado lo más pronto posible.

La aparición de neuropatía óptica y/o neuritis óptica requiere del retiro de la Amiodarona debido a su potencial para la progresión de la ceguera.

- *Reacciones bullosas severas*

Reacciones cutáneas relacionadas al Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o Necrólisis epidérmica Tóxica (NET), que ponen en riesgo la vida e incluso pueden ser fatales (Léase Interacciones). El tratamiento con Amiodarona se debe discontinuar inmediatamente si se presentan los signos o síntomas de SSJ o NET (por ejemplo, erupciones progresivas en la piel usualmente con ampollas o lesiones de las mucosas).

- *Interacciones con medicamentos (Léase Interacciones)*

No se recomienda el uso concomitante de Amiodarona con los siguientes medicamentos: betabloqueadores, inhibidores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (verapamilo, diltiazem), agentes laxantes que pueden causar hipocalcemia.

PRECAUCIONES

La Amiodarona endovenosa sólo debe utilizarse en una unidad de cuidados especiales y bajo monitoreo continuo (electrocardiograma, tensión arterial).

Para evitar reacciones en el sitio de inyección, la Amiodarona IV debe ser administrada cuando sea posible, por medio de un catéter venoso central (Léase *Reacciones adversas*).

Se debe tener especial precaución en caso de hipotensión, falla respiratoria severa, insuficiencia cardíaca severa o descompensada.

Pacientes pediátricos

Este medicamento no debe administrarse a niños prematuros ni recién nacidos porque cada ampolla contiene 60 mg de alcohol bencílico. Este componente puede provocar reacciones alérgicas y tóxicas en niños menores de 3 años.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Amiodarona en pacientes pediátricos, es por esto que no se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

Las ampollas de Amiodarona inyectable contienen alcohol bencílico (Léase *Composición*). Luego de la administración de soluciones endovenosas que contenían este conservante, se han reportado casos fatales por “síndrome de gasping” (*síndrome de respiración jadeante*) en neonatos (niños con menos de 1 mes de edad) Los síntomas incluyen marcado inicio del síndrome de gasping, hipotensión, bradicardia, y colapso cardiovascular.

Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico que puede ser tóxica. El riesgo de toxicidad por alcohol bencílico depende de la parenteral) cantidad administrada y de la capacidad hepática para desintoxicar el producto químico. Los bebés prematuros y lactantes con bajo peso al nacer, al igual que pacientes que reciben dosis altas pueden tener mayor probabilidad de desarrollar toxicidad. Los médicos que administran estos y otros medicamentos que contienen alcohol bencílico deben considerar la carga metabólica diaria de alcohol bencílico combinada de todas las fuentes.

Anestesia (Léase Interacciones)

Antes de cirugía, el anestesiólogo debe ser informado que el paciente recibe Amiodarona.

INTERACCIONES

Interacciones Farmacodinámicas

• **Fármacos que inducen Torsade de Pointes**

La terapia combinada con medicamentos que pueden inducir “torsade de pointes” está contraindicada (Léase *Contraindicaciones*):

- Agentes antiarrítmicos de la clase Ia, sotalol, bepridil
- Agentes no antiarrítmicos como vincamina, algunos agentes neurolépticos, cisaprida, eritromicina endovenosa, pentamidina (cuando se administra por vía parenteral) ya que incrementan el riesgo de “torsade de pointes” potencialmente letal.

- **Fármacos que prolongan el intervalo QT**

La administración concomitante de Amiodarona con fármacos que prolongan el intervalo QT debe considerar la evaluación cuidadosa de los posibles riesgos y beneficios para cada paciente, el riesgo de “torsade de pointes” puede aumentar (Léase *Advertencias*) y se debe monitorear la prolongación del intervalo QT.

La administración de fluoroquinolonas debe evitarse en pacientes que se encuentran recibiendo Amiodarona.

- **Fármacos que disminuyen la frecuencia cardíaca, causan trastornos del automatismo o trastornos de la conducción**

No se recomienda la terapia combinada con los siguientes medicamentos:

Betabloqueadores e inhibidores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (verapamilo, diltiazem), ya que pueden ocasionar trastornos del automatismo (bradicardia excesiva) y de la conducción.

- **Agentes que pueden inducir hipocalemia**

El tratamiento combinado con los siguientes fármacos no está recomendado:

- Agentes laxantes que puedan causar hipocalemia y que incrementan el riesgo de “torsade de pointes”; se deben utilizar otros tipos de laxantes.

Se debe tener precaución cuando se utilizan los siguientes fármacos en combinación con Cordarone®:

- Diuréticos que induzcan hipocalemia, solos o combinados.
- Corticoides sistémicos (gluco o mineralocorticoides), tetracosactida.
- Anfotericina B endovenosa.

Es necesario prevenir el desarrollo de hipocalemia y corregirla, se debe monitorear el intervalo QT y en caso de “torsade de pointes” no se deben administrar agentes antiarrítmicos (colocar marcapasos ventricular: se puede utilizar magnesio endovenoso).

Se recomienda el monitoreo cercano de los niveles de potasio sérico.

Debe corregirse el déficit de potasio sérico antes de iniciar un tratamiento con amiodarona.

- **Anestesia general (Léase Precauciones y Reacciones adversas)**

Complicaciones potencialmente graves han sido reportadas en pacientes sometidos a anestesia general: bradicardia (que no responde a la atropina), hipotensión, trastornos de la conducción, disminución del gasto cardíaco.

Usualmente en el período inmediatamente posterior a la cirugía, se han reportado casos muy raros de complicaciones respiratorias graves a veces fatales (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en adultos). Puede estar implicada la interacción con oxígeno en alta concentración.

Efecto de Cordarone® en otros medicamentos

La Amiodarona y/o su metabolito, desetilamiodarona, inhiben las enzimas CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, la glicoproteína P y pueden incrementar la exposición de sus sustratos.

Debido a su larga vida media, las interacciones se pueden presentar varios meses después de interrumpir el tratamiento.

• **Sustratos de la PgP**

La Amiodarona es un inhibidor de la PgP. La administración concomitante de sustratos de la PgP, puede ocasionar un incremento en su exposición.

- *Digitálicos:* Pueden ocurrir trastornos en el automatismo (bradicardia excesiva) y la conducción aurículo-ventricular (acción sinérgica) e incremento de las concentraciones plasmáticas de digoxina por disminución de su depuración.

Se debe controlar la actividad cardíaca (electrocardiograma), los niveles plasmáticos de digoxina y la aparición de signos de toxicidad por digitálicos. De ser necesario, ajustar la dosis del fármaco digitálico.

- *Dabigatrán:* Se debe tener precaución cuando se coadministra Amiodarona con dabigatrán debido al riesgo de sangrado. De ser necesario se ajusta la dosis de Dabigatrán considerando su información prescriptiva.

• **Sustratos de la CYP 2C9**

Al igual que warfarina y fenitoína, Amiodarona incrementa la concentración de los sustratos de la CYP 2C9 por inhibición de la citocromo P450 2C9.

- *Warfarina:* La combinación de warfarina con Amiodarona puede exacerbar el efecto del anticoagulante oral y el riesgo de sangrado. Es necesario monitorear el tiempo de protrombina (INR) más regularmente y ajustar la dosis oral de los agentes anticoagulantes durante el tratamiento con Amiodarona y luego de su discontinuación.

- *Fenitoína*

La combinación de fenitoína con Amiodarona puede llevar a una sobredosis de fenitoína, resultando en signos neurológicos. Se debe realizar el monitoreo clínico y la dosis de fenitoína debe reducirse tan pronto como aparezcan signos de sobredosis. Se debe determinar el nivel plasmático de fenitoína.

- **Sustratos de la CYP2D6**

Flecainida: La Amiodarona incrementa las concentraciones plasmáticas de flecainida por inhibición de la citocromo CYP 2D6. Por esto se debe ajustar la dosis de flecainida.

- **Sustratos de la CYP P450 3A4**

Cuando estos medicamentos se coadministran con Amiodarona, un inhibidor de la citocromo CYP3A4, puede aumentar la concentración plasmática y posiblemente su toxicidad:

- *Ciclosporina*: Su combinación con Amiodarona puede incrementar los niveles plasmáticos de ciclosporina. Se debe ajustar la dosis.
- *Fentanilo*: Su combinación con Amiodarona puede aumentar los efectos farmacológicos del fentanilo y aumentar el riesgo de toxicidad.
- *Estatinas*: El riesgo de toxicidad muscular (ej.: rabdomiólisis) aumenta si se administra concomitantemente con las estatinas metabolizadas por el CYP3A4 como simvastatina, atorvastatina y lovastatina. Por esto se recomienda utilizar una estatina que no sea metabolizada por la CYP3A4.
- *Otros medicamentos metabolizados por la citocromo CYP 3A4*: Lidocaína, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihidroergotamina, ergotamina y colchicina.

Efectos de Otros Productos en Cordarone®

Inhibidores de la CYP3A4 e inhibidores de la CYP2C8 potencialmente inhiben el metabolismo de la Amiodarona e incrementan su exposición.

Se recomienda evitar el consumo de inhibidores de la CYP 3A4 (por ejemplo jugo de toronja y ciertos medicamentos) durante el tratamiento con Amiodarona.

Otras interacciones con Cordarone®

No se recomienda la coadministración de Amiodarona con Sofosbuvir solo o en combinación con otros agentes antivirales de acción directa como Daclatasvir, Simeprevir o Ledipasvir porque puede provocar bradicardia sintomática severa. El mecanismo de este efecto aún no se conoce.

Si la administración concomitante no se puede evitar, se recomienda monitoreo cardíaco (Ver Advertencias).

USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Considerando sus efectos en la glándula tiroides fetal, la Amiodarona está contraindicada durante el embarazo, excepto si los beneficios son mayores a los riesgos.

Lactancia

La Amiodarona se excreta en la leche materna en cantidades significativas y por esto está contraindicada en madres lactantes.

CONducIR UN VEHÍCULO O REALIZAR TAREAS PELIGROSAS

De acuerdo con la información de seguridad, la Amiodarona no afecta la habilidad para conducir un vehículo y operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

Considere la siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS cuando aplique:

Muy común $\geq 10\%$; Común $\geq 1\%$ y $< 10\%$; Poco común $\geq 0,1\%$ y $< 1\%$; Rara $\geq 0,01\%$ y $< 0,1\%$; Muy rara $< 0,01\%$, Desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

Clasificación por sistemas	Reacción adversa	Frecuencia
<i>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</i>	Neutropenia, agranulocitosis.	Desconocida
<i>Trastornos cardíacos</i>	Bradicardia, generalmente moderada.	Común
	Comienzo o empeoramiento de arritmias, a veces seguida de paro cardíaco (Léase Advertencias e Interacciones).	Muy rara
	Bradicardia marcada, paro sinusal que requiere la discontinuación de la Amiodarona, especialmente en pacientes con disfunción del nodo sinusal y/o en adultos mayores.	Muy rara
	Torsade de pointes (Léase Advertencias e Interacciones farmacodinámicas).	Desconocida
<i>Trastornos endocrinos (Léase Advertencias y Precauciones)</i>	Hipertiroidismo	Desconocida
	Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética (SIADH).	Muy rara
<u><i>Trastornos Oculares</i></u>	<u>Neuropatía óptica y/o Neuritis óptica la cual puede progresar hasta la ceguera.</u>	<u>Desconocida</u>
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Náuseas.	Muy rara
	Pancreatitis/ pancreatitis aguda.	Desconocida
<i>Trastornos generales y condiciones en el sitio de</i>	Reacciones en el sitio de inyección como dolor, eritema, edema, necrosis, extravasación, infiltración, inflamación, induración,	Común

<i>administración</i>	tromboflebitis, flebitis, celulitis, infección, cambios de pigmentación.	
<i>Trastornos hepatobiliares (Léase Advertencias y Precauciones)</i>	Incremento aislado de las transaminasas séricas, usualmente moderado (1,5 a 3 veces el rango normal), ocurre al inicio de la terapia. Puede normalizarse con una reducción de la dosis o incluso espontáneamente.	Muy rara
	Trastornos hepáticos agudos con transaminasas séricas altas y/o ictericia, incluyendo falla hepática, a veces fatal (Léase Advertencias).	Muy rara
<i>Trastornos del sistema inmune</i>	Shock anafiláctico.	Muy rara
	Edema angioneurótico (edema de Quincke).	Desconocida
<i>Trastornos del tejido músculo esquelético y del tejido conectivo</i>	Dolor de espalda.	Desconocida
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Hipertensión intracraneal benigna (pseudotumor cerebral), cefalea.	Muy rara
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Estado de confusión/ delirio, alucinaciones.	Desconocida
<i>Trastornos del sistema reproductivo y de la mama</i>	Disminución de la libido.	Desconocida
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales</i>	Neumonitis intersticial <u>ó fibrosis algunas veces fatales</u> (Léase Advertencias).	Muy rara
	Complicaciones respiratorias severas (síndrome agudo de insuficiencia respiratoria del adulto), a veces fatal (Léase Advertencias e Interacciones).	
	Broncoespasmo y/o apnea en caso de falla respiratoria severa y especialmente en pacientes asmáticos.	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Transpiración.	Muy rara
	Eczema urticaria, reacciones cutáneas severas algunas veces fatales incluyendo necrólisis epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson, dermatitis bullosa y reacción a medicamentos con síntomas sistémicos y eosinofilia.	Desconocida
<i>Trastornos vasculares</i>	Disminución de la presión arterial, usualmente moderada y transitoria. Se han reportado casos de hipotensión severa o de colapso luego de una sobredosis o de una inyección muy rápida.	Común
	Enrojecimiento.	Muy raro

SOBREDOSIS

Signos y Síntomas

No hay información disponible de sobredosis con Amiodarona endovenosa.

Manejo

El tratamiento debe ser sintomático. Ni la Amiodarona ni sus metabolitos son removidos con diálisis.

PRESENTACIONES

Cordarone® solución inyectable: caja con 6 ampollas de 3 ml.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese a temperatura inferior a 25 °C, proteger de la luz.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

VENTA BAJO RECETA MÉDICA.

FABRICADO POR

Sanofi Winthrop Industrie, 1 rue de la Vierge, Ambarès – 33565 CARBON BLANC CEDEX – Francia.

IMP. / DISTR.

sanofi-aventis de Guatemala S.A.

Bolivia: Quimiza Ltda. – Q.F. Maysa Claros Paz.

*Amiodarona: Versión CCDSv19 de fecha 10 Noviembre 2015
Última revisión Local: Diciembre 2017.*

Cordarone[®]

Cordarone[®] Centro América y Caribe-Bolivia
solución inyectable 150 mg/ 3 mL - Español



Cordarone®

Amiodarone Hydrochloride

Injectable solution 150 mg/ 3 mL

Intravenous use

COMPOSITION

Cordarone® Injectable solution

Each ampoule contain: Amiodarone Hydrochloride 0.150 g.

Excipients: benzyl alcohol 60mg, polysorbate 80, water for injection q.s. 3 mL.

THERAPEUTIC ACTION

Antiarrhythmics Class III.

ATC Code: C01BD01(C: Cardiovascular system)

INDICATIONS

Serious heart rhythm disorders, when the oral route is not appropriate, particularly:

- Disorders of atrial rhythm with rapid ventricular fibrillation.
- Tachycardia of syndrome Wolff - Parkinson – White.
- Confirmed ventricular rhythm disorders, symptomatic and disabling.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

Pharmacodynamics

Considering Amiodarone use in cardio-pulmonary resuscitation:

The safety and efficacy of Amiodarone IV in patients with out-of-hospital cardiac arrest due to shock (defibrillator) resistant ventricular fibrillation have been evaluated in two double-blind studies: the ARREST study (a comparison of Amiodarone to placebo), and the ALIVE study (a comparison of Amiodarone to lidocaine). The primary endpoint of the both studies was survival to hospital admission.

In the ARREST study, 504 patients with out-of-hospital cardiac arrest resulting from ventricular fibrillation or pulseless ventricular tachycardia resistant to three or more defibrillation shocks and epinephrine, were randomized to Amiodarone 300 mg diluted in 20 mL 5 % dextrose rapidly injected into a peripheral vein (246 patients) or to placebo (258 patients). Of the 197 patients (39 %) who survived to be admitted to hospital, Amiodarone significantly increased the chances to be resuscitated and admitted to the hospital: 44 % in the Amiodarone group versus 34 % in the placebo group respectively [$p = 0.03$]. After adjustment for other

independent predictors of outcome, the adjusted odds ratio for survival to admission to hospital in the Amiodarone group as compared with the placebo group was 1.6 (95 % confidence interval, 1.1 to 2.4; $p = 0.02$).

More patients in the Amiodarone group than in the placebo group had presented hypotension (59 % versus 25 %, $p = 0.04$) or bradycardia (41 % versus 25 %, $p = 0.004$).

In the ALIVE study, 347 patients with ventricular fibrillation resistant to three defibrillation shocks, epinephrine, and a further defibrillation shock, or with recurrence of ventricular fibrillation after initially successful defibrillation, were randomized to receive Amiodarone (5 mg per kilogram of estimated bodyweight diluted in 30 mL 5 % dextrose) and lidocaine matching placebo, or lidocaine (1.5 mg per kilogram at a concentration of 10 mg per milliliter) and Amiodarone matching placebo containing the same diluent (polysorbate 80). Of the 347 patients enrolled, Amiodarone significantly increased the chances to be resuscitated and admitted to hospital: 22.8 % in the Amiodarone group (41 patients of 180) and 12 % in the lidocaine group (20 patients of 167) [$p = 0.009$]. After adjustment for other factors that may influence the likelihood of survival, the adjusted odds ratio for survival to hospital admission in recipients of Amiodarone as compared with recipients of lidocaine was 2.49 (95 percent confidence interval, 1.28 to 4.85; $p=0.007$).

There were no differences between the treatment groups in the proportions of patients who needed treatment for bradycardia with atropine or pressor treatment with dopamine or in the proportions receiving open-label lidocaine.

The proportion of patients in whom asystole occurred following defibrillation shock after administration of the initial study drug was significantly higher in the lidocaine group (28.9 %) than in the Amiodarone group (18.4%), $p = 0.04$.

Pharmacokinetics

Amiodarone is metabolized mainly by CYP3A4, and also by CYP2C8.

Amiodarone and its metabolite, desethylamiodarone, exhibit a potential *in vitro* to inhibit CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 and 2C8. Amiodarone and desethylamiodarone have also a potential to inhibit some transporters such as P-gp and organic cation transporter (OCT2) (One study shows a 1.1% increase in concentration of creatinine (a OCT 2 substrate)). *In vivo* data describe Amiodarone interactions on CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 and P-gp substrates.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Intravenous infusion

The usual loading dose is 5 mg/kg in 250 mL of 5% dextrose solution administered over a period of between 20 to 120 minutes. This may be repeated 2 to 3 times per 24 hour period. The infusion rate should be adjusted to clinical response.

The therapeutic effect appears within the first minutes and then decreases progressively, so a continuous infusion should be set up as a relay.

Maintenance dosage: 10 to 20 mg/kg / 24 hours (usually 600 mg to 800mg and up to 1200 mg / 24 hours) in 250 mL of 5% dextrose solution over several days. The relay to oral administration should be started as soon as the first day of infusion.

Intravenous injection (see Warnings)

Dosage is 5 mg/kg, to be injected over a period of at least 3 minutes. The preparation should not be used along with other preparations in the same syringe.

In the specific case of cardio-pulmonary resuscitation of shock (defibrillator) resistant ventricular fibrillation, a first dose of 300 mg (or 5 mg/kg) Amiodarone diluted in 20 mL of 5% dextrose solution is administered via bolus IV injection. An additional 150 mg (or 2.5 mg/kg) IV dose may be considered if the ventricular fibrillation persists.

CONTRAINDICATIONS

- Sinus bradycardia, sinoatrial block, and sick sinus syndrome (risk of sinus arrest), severe atrioventricular conduction disorders, unless a pacemaker is fitted.
- Combined therapy with drugs which may induce “torsade de pointes” (see Interactions).
- Thyroid dysfunction.
- Known hypersensitivity to iodine or to Amiodarone or to any of the excipients.
- Pregnancy, unless exceptional circumstances (see Pregnancy).
- Lactation (see Lactation).

Applicable to Intravenous

- Bi- or tri-fascicular conduction disorders, unless a permanent functioning pacemaker is fitted or, unless the patient is in a special care unit and Amiodarone is used under the cover of electrosystolic pacing.
- Severe arterial hypotension, circulatory collapse
- Intravenous injection is contra-indicated in case of hypotension, severe respiratory failure, myocardiopathy or heart failure (possible worsening).

The above contra-indications do not apply when Amiodarone is used in the emergency treatment of cardiopulmonary resuscitation of shock (defibrillator) resistant ventricular fibrillation.

WARNINGS

During treatment, avoid exposure to sunlight.

- Intravenous injection is generally not advised because of haemodynamic risks (severe hypotension, circulatory collapse); intravenous infusion is preferable whenever possible.
- Intravenous injection is to be done only in emergency where alternative therapies have failed and only in an intensive care unit under continuous monitoring (ECG, blood pressure).
- Dosage is approximately 5 mg/kg body-weight. Except for cases of cardio- pulmonary resuscitation of shock resistant ventricular fibrillation, Amiodarone should be injected over a minimum period of 3 minutes. Intravenous injection should not be repeated less than 15 minutes following the first injection even if the latter was only 1 ampoule (possible irreversible collapse).
- Do not mix other preparations in the same syringe. Do not inject other preparations in the same line. If Amiodarone should be continued, this should be via intravenous infusion (see Dose and Administration).

Applicable to All Formulations

- Cardiac disorders (see Adverse Reactions)

Onsets of new arrhythmias or worsening of treated arrhythmias, sometimes fatal, have been reported. It is important, but difficult, to differentiate a lack of efficacy of the drug from a proarrhythmic effect, whether or not this is associated with a worsening of the cardiac condition.

Proarrhythmic effects are more rarely reported with Amiodarone than with the other antiarrhythmic agents, and generally occur in the context of QT prolonging factors such as drug interactions and / or electrolytic disorders (See Interactions and Adverse Events). Despite QT interval prolongation, Amiodarone exhibits a low torsadogenic activity.

- Severe Bradycardia

Cases of severe, potentially life-threatening bradycardia and heart block have been observed when Amiodarone is used in combination with sofosbuvir in combination with another hepatitis C virus (HCV) direct acting antiviral (DAA), such as daclatasvir, simeprevir, or ledipasvir. Therefore, coadministration of these agents with Amiodarone is not recommended.

If concomitant use with Amiodarone cannot be avoided, it is recommended that patients are closely monitored when initiating sofosbuvir in combination with other DAAs. Patients who are identified as being at high risk of bradyarrhythmia should be continuously monitored for at least 48 hours in an appropriate clinical setting after initiation of the concomitant treatment with sofosbuvir.

Due to the long half-life of Amiodarone, appropriate monitoring should also be carried out for patients who have discontinued Amiodarone within the past few months and are to be initiated on sofosbuvir alone or in combination with other direct DAAs.

Patients receiving these hepatitis C medicines with Amiodarone, with or without other medicines that lower heart rate, should be warned of the symptoms of bradycardia and heart block and should be advised to seek urgent medical advice if they experience them.

- *Pulmonary disorders* (see Adverse Reaction).

Onset of dyspnoea or non-productive cough may be related to pulmonary toxicity such as interstitial pneumonitis. Very rare cases of interstitial pneumonitis have been reported with intravenous Amiodarone. A chest X-Ray should be performed when the diagnosis is suspected, in patients developing effort dyspnoea whether isolated, or, associated with deterioration of general health status (fatigue, weight loss, fever). Amiodarone therapy should be re-evaluated since interstitial pneumonitis is generally reversible following early withdrawal of Amiodarone (clinical signs usually resolving within 3 to 4 weeks, followed by slower radiological and lung pulmonary function improvement within several months), and corticosteroid therapy should be considered.

Very rare cases of severe respiratory complications, sometimes fatal, have been observed usually in the period immediately following surgery (adult acute respiratory distress syndrome); a possible interaction with a high oxygen concentration may be implicated (see Interactions and Adverse Reactions).

- *Liver disorders* (see Interactions).

Close monitoring of liver function tests (transaminases) is recommended as soon as Amiodarone is started and regularly during treatment. Acute liver disorders (including severe hepatocellular insufficiency or hepatic failure, sometimes fatal) and chronic liver disorders may occur with oral and intravenous forms and within the first 24 hours of IV Amiodarone. Therefore, Amiodarone dose should be reduced or the treatment discontinued if the transaminases increase exceeds three times the normal range.

Clinical and biological signs of chronic liver disorders due to oral Amiodarone may be minimal (hepatomegaly, transaminases increased up to 5 times the normal range) and reversible after treatment withdrawal, however fatal cases have been reported.

- *Eye disorders*

If blurred or decreased vision occurs, complete ophthalmologic examination including fundoscopy should be promptly performed. Appearance of optic neuropathy and/or optic neuritis requires amiodarone withdrawal due to the potential progression to blindness.

- *Severe bullous reactions*

Life-threatening or even fatal cutaneous reactions Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) (see Interactions). If symptoms or signs of SJS, TEN (e.g. progressive skin rash often with blisters or mucosal lesions) are present Amiodarone treatment should be discontinued immediately.

- *Drug interactions* (see Interactions).

Concomitant use of Amiodarone is not recommended with the following drugs: beta-blockers, heart rate lowering calcium channel inhibitors (verapamil, diltiazem), stimulating laxative agents which may cause hypokalaemia.

PRECAUTIONS

Intravenous Amiodarone should only be used in a special care unit under continuous monitoring (ECG, blood pressure).

To avoid injection site reactions, Amiodarone IV should, whenever possible, be administered through a central venous line (see Adverse Reactions).

Caution should be exercised in case of hypotension, severe respiratory failure, uncompensated or severe heart failure.

Pediatric patients

This medicine must not be given to premature or newborn infants because it contains 60mg of benzyl alcohol per 3mL. It may cause toxic and allergic reactions in children less than 3 years of age.

The safety and efficacy of Amiodarone in pediatric patients have not been established. Therefore, its use in pediatric patients is not recommended.

Ampoules of injectable Amiodarone contain benzyl alcohol (see Composition). There have been reports of fatal "gaspings syndrome" in neonates (children less than one month of age) following the administration of intravenous solutions containing this preservative. Symptoms include a striking onset of gasping syndrome, hypotension, bradycardia, and cardio-vascular collapse.

Anaesthesia (see Interactions)

Before surgery, the anaesthetist should be informed that the patient is taking Amiodarone.

INTERACTIONS

Pharmacodynamic Interactions

- **Drugs inducing Torsade de Pointes**

Combined therapy with drugs that may induce “*torsade de pointes*” is contra-indicated (see Contraindications):

- antiarrhythmic agents such as Class Ia, sotalol, bepridil,
- non-antiarrhythmic agents such as vincamine, some neuroleptic agents, cisapride, erythromycin IV, pentamidine (when parenterally administered), as there is an increased risk of potentially lethal “*torsade de pointes*”.

- **Drugs prolonging QT**

Co-administration of Amiodarone with drugs known to prolong the QT interval must be based on a careful assessment of the potential risks and benefits for each patient since the risk of *torsade de pointes* may increase (see Warnings) and patients should be monitored for QT prolongation.

Fluoroquinolones should be avoided in patients receiving Amiodarone.

- **Drugs lowering heart rate or causing automaticity or conduction disorders**

Combined therapy with these drugs is not recommended:

Beta-blockers and heart rate lowering calcium channel inhibitors (verapamil, diltiazem) as automaticity (excessive bradycardia) and conduction disorders may occur.

- **Agents which may induce hypokalaemia**

Combined therapy with the following drugs is not recommended.

- Stimulating laxative agents which may cause hypokalaemia thus increasing the risk of “*torsade de pointes*”; other types of laxatives should be used.

Caution should be exercised when using the following drugs in combination with Cordarone®:

- Diuretics inducing hypokalaemia, either alone or combined.
- Systemic corticosteroids (gluco-, mineralo-), tetracosactide.
- Amphotericin B (IV).

It is necessary to prevent the onset of hypokalaemia (and to correct hypokalaemia); the QT interval should be monitored and, in case of “*torsade de pointes*”, anti-arrhythmic agents should not be given (ventricular pacing should be initiated; IV magnesium may be used).

- **General anaesthesia (see Precautions and Adverse Reactions)**

Potentially severe complications have been reported in patients undergoing general anaesthesia: bradycardia (unresponsive to atropine), hypotension, conduction disorders, and decreased cardiac output.

Very rare cases of severe respiratory complications (adult acute respiratory distress syndrome), sometimes fatal, have been observed usually in the period immediately following surgery. A possible interaction with a high oxygen concentration may be implicated.

Effect of Cordarone® on Other Medicinal Products

Amiodarone and/or its metabolite, desethylamiodarone, inhibit CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 and P-glycoprotein and may increase exposure of their substrates.

Due to the long half-life of Amiodarone, interactions may be observed for several months after discontinuation of Amiodarone.

- **PgP substrates**

Amiodarone is a P-gp inhibitor. Co administration with P-gp substrates is expected to result in an increase of their exposure.

- *Digitalis*: Disturbances in automaticity (excessive bradycardia) and atrioventricular conduction (synergistic action) may occur; in addition, an increase in plasma digoxin concentrations is possible due to the decrease in digoxin clearance.
ECG, and digoxin plasma levels should be monitored, and patients should be observed for clinical signs of digitalis toxicity. It may be necessary to adjust dosage of digitalis treatment.
- *Dabigatran*: Caution should be exercised when Amiodarone is co administered with dabigatran due to the risk of bleeding. It may be necessary to adjust the dosage of dabigatran as per its label.

- **CYP 2C9 substrates**

Amiodarone raises the concentrations of CYP 2C9 substrates such as warfarin or phenytoin by inhibition of the cytochrome P450 2C9.

- *Warfarin*: The combination of warfarin with Amiodarone may exacerbate the effect of the oral anticoagulant thus increasing the risk of bleeding. It is necessary to monitor prothrombin (INR) levels more regularly and to adjust oral doses of anticoagulant agents both during treatment with Amiodarone and after discontinuation of Amiodarone treatment.
- *Phenytoin*: The combination of phenytoin with Amiodarone may lead to phenytoin overdosage, resulting in neurological signs. Clinical monitoring should be undertaken and phenytoin dosage should be reduced as soon as overdosage signs appear; phenytoin plasma levels should be determined.

- **CYP2D6 substrates**

Flecainide: Amiodarone raises plasma concentrations of flecainide by inhibition of the cytochrome CYP 2D6. Therefore, flecainide dosage should be adjusted.

- **CYP P450 3A4 : substrates**

When such drugs are co-administered with Amiodarone, an inhibitor of CYP 3A4, this may result in a higher level of their plasma concentrations, which may lead to a possible increase in their toxicity:

- *Cyclosporin*: its combination with Amiodarone may increase cyclosporin plasma levels. Dosage should be adjusted.
- *Fentanyl*: its combination with Amiodarone may enhance the pharmacologic effects of fentanyl and increase the risk of its toxicity.
- *Statins*: The risk of muscular toxicity (e.g. rhabdomyolysis) is increased by concomitant administration of Amiodarone with statins metabolized by CYP 3A 4 such as simvastatin, atorvastatin and lovastatin. It is recommended to use a statin not metabolized by CYP 3A4 when given with Amiodarone.
- *Other drugs metabolized by CYP 3A4*: lidocaine, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihydroergotamine, ergotamine and colchicine.

Effect of Other Products on Cordarone®

CYP3A4 inhibitors and CYP2C8 inhibitors may have a potential to inhibit Amiodarone metabolism and to increase its exposure.

It is recommended to avoid CYP 3A4 inhibitors (e.g. grapefruit juice and certain medicinal products) during treatment with Amiodarone.

Other Drug Interactions with Cordarone®

Coadministration of Amiodarone with Sofosbuvir alone or in combination with another HCV direct acting antiviral (such as daclatasvir, simeprevir, or ledipasvir) is not recommended as it may lead to serious symptomatic bradycardia. The mechanism for this bradycardia effect is unknown.

If coadministration cannot be avoided, cardiac monitoring is recommended (see Warnings).

USE IN PREGNANCY AND LACTATION

Pregnancy

In view of its effects on the fetal thyroid gland, Amiodarone is contraindicated during pregnancy, except if the benefits outweigh the risks.

Lactation

Amiodarone is excreted in breast milk in significant quantities and is therefore contraindicated in breast-feeding mothers.

DRIVING A VEHICLE OR PERFORMING OTHER HAZARDOUS TASKS

According to the safety data for Amiodarone, there is no evidence that Amiodarone impairs the ability to drive a vehicle, or operate machinery.

ADVERSE REACTIONS

The following CIOMS frequency rating is used, when applicable:

Very common $\geq 10\%$; Common ≥ 1 and $< 10\%$; Uncommon ≥ 0.1 and $< 1\%$; Rare ≥ 0.01 and $< 0.1\%$; Very rare $< 0.01\%$, Unknown (cannot be estimated from available data).

SOC	Adverse reaction	Frequency
<i>Blood and lymphatic system disorders</i>	Neutropenia, agranulocytosis	Not Known
<i>Cardiac disorders</i>	Bradycardia, generally moderate	Common
	Onset or worsening of arrhythmia, sometimes followed by cardiac arrest (see Warnings and Interactions).	Very rare
	Marked bradycardia, sinus arrest requiring discontinuation of Amiodarone, especially in patients with sinus node dysfunction and/or in elderly patients.	Very rare
	Torsade de pointes (see Warnings and Interactions)	Not known
<i>Endocrine disorders (see Warnings and Precautions)</i>	Hyperthyroidism	Not known
	Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)	Very rare
<i><u>Eye disorders</u></i>	<u>Optic neuropathy/neuritis that may progress to blindness</u>	<u>Not known</u>
<i>Gastrointestinal disorders</i>	Nausea	Very rare
	Pancreatitis/ acute pancreatitis	Not known
<i>General disorders and administration site conditions</i>	Injection site reactions such as pain, erythema, oedema, necrosis, extravasation, infiltration, inflammation, induration, thrombophlebitis, phlebitis, cellulitis, infection, pigmentation changes.	Common
<i>Hepatobiliary disorders (see Warnings and Precautions)</i>	Isolated increase in serum transaminases, which is usually moderate (1.5 to 3 times normal range), at the beginning of	Very rare

	therapy. They may return to normal with dose reduction or even spontaneously.	
	Acute liver disorders with high serum transaminases and/or jaundice, including hepatic failure, sometimes fatal (See warnings).	Very rare
<i>Immune system disorders</i>	Anaphylactic shock	Very rare
	Angioneurotic oedema (Quincke's Oedema)	Not known
<i>Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders</i>	Back pain	Not known
<i>Nervous system disorders</i>	Benign intra-cranial hypertension (pseudo tumor cerebri), headache.	Very rare
<i>Psychiatric disorders</i>	Confusional state/ delirium, hallucination.	Not known
<i>Reproductive system and breast disorders</i>	Libido decreased	Not known
<i>Respiratory, thoracic and mediastinal disorders</i>	Interstitial pneumonitis <u>or fibrosis</u> , <u>sometimes fatal</u> (see Warnings).	Very rare
	Severe respiratory complications (adult acute respiratory distress syndrome), sometimes fatal (See Warnings and Interactions).	Very rare
	Bronchospasm and/or apnoea in case of severe respiratory failure and especially in asthmatic patients.	Very rare
<i>Skin and subcutaneous tissue disorders</i>	Sweating	Very rare
	Eczema, urticaria, severe skin reactions sometimes fatal including toxic epidermal necrolysis/Stevens- Johnson syndrome, Bullous dermatitis and Drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms.	Not known
<i>Vascular disorders</i>	Decrease in blood pressure, usually moderate and transient. Cases of severe hypotension or collapse have been reported following overdosage or a too rapid injection.	Common
	Hot flushes	Very rare

OVERDOSE

Signs and Symptoms

There is no information available regarding overdosage with intravenous Amiodarone.

Not much information is available regarding acute overdose with oral Amiodarone. A few cases of sinus bradycardia, heart block, ventricular tachycardia, torsade de pointes, circulatory failure and hepatic injury have been reported.

Management

Treatment should be symptomatic. Neither Amiodarone nor its metabolites are removed during dialysis.

PRESENTATIONS

Cordarone® injectable solution: box with 6 ampoules of 3 mL

Not all presentations are available in all countries.

STORAGE CONDITION

Store below ~~30~~25 °C, protect from light.

KEEP IT IN THE ORIGINAL PACKAGE, DO NOT USE IT AFTER EXPIRY DATE PRINTED IN THE PACKAGE.

KEEP OUT OF THE REACH OF CHILDREN.

PRESCRIPTION ONLY MEDICINE.

MANUFACTURER

Sanofi Winthrop Industrie, 1 rue de la Vierge, Ambares – 33565 CARBON BLANC CEDEX – France

IMP./ DISTR.

sanofi-aventis de Guatemala S.A.

Bolivia: Quimiza Ltda. – Q.F. Maysa Claros Paz.

Amiodarone : **Version CCDSv19_10Nov2015**

Last review September 2016