

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 proarrítmico, esté o no asociado con el empeoramiento de la condición cardíaca. 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 4.5 y 4.8). A pesar de la prolongación del intervalo QT, amiodarona muestra una baja actividad torsadogénica.

Bradicardia grave (ver sección 4.5):

Se han observado casos graves de bradicardia y bloqueo cardíaco potencialmente amenazantes para la vida cuando amiodarona se usa en combinación con sofosbuvir en combinación con otros antivirales de acción directa (AAD) contra el virus de la hepatitis C (VHC), como daclatasvir, simeprevir o ledipasvir. Por tanto, no se recomienda la administración conjunta de estos agentes con amiodarona.

Si no se puede evitar la administración conjunta con amiodarona, se recomienda que los pacientes sean monitorizados estrechamente cuando inicien el tratamiento con sofosbuvir en combinación con otros AADs. Los pacientes que se identifiquen como en alto riesgo de sufrir bradiarritmia, deben ser monitorizados continuamente durante al menos 48 horas en un entorno clínico después del inicio de la administración conjunta con sofosbuvir.

Debido a la semivida prolongada de amiodarona, se debe llevar a cabo una monitorización apropiada en pacientes que han discontinuado el tratamiento con amiodarona en los últimos meses y que son iniciados con sofosbuvir sólo o en combinación con otros AADs directos.

Los pacientes que reciban estos medicamentos para la hepatitis C con amiodarona, con o sin otros medicamentos que disminuyan la frecuencia cardíaca, deben ser advertidos acerca de los síntomas de

bradicardia y bloqueo cardiaco y deben ser aconsejados para que busquen consejo médico urgente si los experimentan.

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 cardíaca (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 monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) 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 automotricidad 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.
- No se recomienda la administración conjunta de amiodarona con sofosbuvir sólo o en combinación con otros antivirales de acción directa VHC (como daclatasvir, simeprevir, o ledipasvir) debido a que puede conducir a bradicardia sintomática grave. Se desconoce el mecanismo para esta bradicardia. Si no se puede evitar la administración conjunta, 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, tacrolimus, sildenafilo, 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 (T_3 libre, T_4 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 cardíacos:

- 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:

- Frecuencia no conocida:
 - estado de delirio (incluida confusión), alucinación.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- Muy raras:
 - epididimitis,
 - impotencia.
- Frecuencia no conocida:
 - disminución de la libido.

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.

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 cardiaco, 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 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 iodo del que 6 mg son liberados como iodo 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.

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 si 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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

48048

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

20 junio 1969 / 20 marzo 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2016