FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amiodarona Aurobindo 200 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 200 mg de amiodarona hidrocloruro.

Excipientes con efecto conocido:
Cada comprimido contiene 115 mg de lactosa monohidrato.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos sin recubrir, de blancos a blanquecinos, redondos y biconvexos, marcados con '8' y '4' separados por una ranura en una cara y con una 'A' en la otra cara del comprimido.

El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

El tratamiento debe ser iniciado y monitorizado solo en el hospital o bajo la supervisión de un especialista. Amiodarona Aurobindo vía oral está indicado solo para el tratamiento de las arritmias graves cuando no respondan a otros antiarrítmicos o cuando no puedan utilizarse tratamientos alternativos.

- Taquiarritmias asociadas con el síndrome de Wolff-Parkinson-White cuando no puedan utilizarse otros fármacos.
- Flutter y fibrilación auricular cuando no puedan utilizarse otros fármacos.
- Todos los tipos de taquiarritmias de naturaleza paroxística incluyendo: taquicardias supraventricular, nodal y ventricular y fibrilación ventricular, cuando no puedan usarse otros fármacos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dosis
La dosis habitual es 600 mg al día en tres dosis separadas, durante 8-10 días.

Dosis de mantenimiento
Cuando se haya logrado el efecto deseado, debe utilizarse la dosis más baja posible. Esto es un rango de 100-400 mg al día; a veces pueden necesitarse 600 mg al día. La probabilidad de que ocurran efectos adversos, sin embargo, aumenta.

Amiodarona Aurobindo puede ser administrada una vez cada dos días, (200 mg cada dos días es equivalente a 100 mg una vez al día).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 actualmente disponibles.

Forma de administración

Los comprimidos deben tomarse con comida o inmediatamente después de las mismas.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo (amiodarona), al yodo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Bradicardia sinusal y bloqueo sino-auricular. En pacientes con alteraciones graves de la conducción (bloqueo AV de alto grado, bloqueo bifascicular o trifascicular) o enfermedad del nodo sinusal, Amiodarona Aurobindo solo debe utilizarse en combinación con un marcapasos.
- Evidencias o antecedentes de disfunción tiroidea. Las pruebas de la función tiroidea deben realizarse en todos los pacientes antes del inicio de la terapia.
- La combinación de Amiodarona Aurobindo con fármacos que puedan inducir Torsades de pointes está contraindicada (ver sección 4.5).
- Lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Amiodarona puede causar reacciones adversas graves afectando a los ojos, corazón, pulmón, hígado, glándula tiroidea, piel y sistema nervioso periférico (ver sección 4.8). Dado que estas reacciones pueden retrasarse, los pacientes en tratamiento de larga duración deben ser cuidadosamente vigilados. Como los efectos indeseados suelen estar relacionados con la dosis, debe administrarse la menor dosis efectiva de mantenimiento. Antes de la cirugía, se debe informar al anestesista de que el paciente está tomando amiodarona (ver secciones 4.5 y 4.8).

Trastornos cardiacos (ver sección 4.8):
Dosis muy altas pueden conducir a bradicardia grave y alteraciones en la conducción, bajo la apariencia de ritmo idioventricular, especialmente en pacientes de edad avanzada o en tratamiento con digitálicos. En estas circunstancias, el tratamiento con Amiodarona Aurobindo debe ser interrumpido. Si fuera necesario, pueden administrarse beta-adrenoestimulantes o glucagón. Dada la larga vida media de amiodarona, si la bradicardia es grave y sintomática se debe considerar la inserción de un marcapasos.

La ingesta de Amiodarona Aurobindo por vía oral no está contraindicada en pacientes con insuficiencia cardiaca latente o manifiesta, pero debe tenerse precaución ya que, ocasionalmente, puede empeorar la insuficiencia cardíaca existente. En estos casos, Amiodarona Aurobindo puede utilizarse con otras terapias adecuadas.

La acción farmacológica de la amiodarona induce cambios del ECG: prolongación del intervalo QT (relacionada con una repolarización prolongada) con la posible formación de ondas U y ondas T deformadas; 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 aparición de bloqueo aurículoventricular de 2º o 3er grado, bloqueo sinoauricular o bloqueo bifascicular. Amiodarona tiene un bajo efecto proarrítmico. Se ha

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

comunicado la aparición de nuevas arritmias o empeoramiento de las arritmias tratadas, en algunos casos, mortales. Es importante, aunque difícil, diferenciar la falta de eficacia del medicamento, de un efecto proarrítmico, esté o no asociado con el empeoramiento de la situación cardiaca. Generalmente los efectos proarrítmicos ocurren en el contexto de factores que prolongan el intervalo QT, tales como interacciones medicamentosas y/o trastornos electrolíticos (ver secciones 4.5 y 4.8). A pesar de la prolongación del intervalo QT, amiodarona muestra una baja actividad torsadogénica.

Antes de empezar el tratamiento con amiodarona, se recomienda realizar un ECG y medir el potasio sérico. Se recomienda monitorizar el ECG durante todo el tratamiento.

Amiodarona puede aumentar el umbral de desfibrilación y/o el umbral de reposo en pacientes con un desfibrilador cardioversor implantable o un marcapasos, lo que puede afectar negativamente a la eficacia del dispositivo. Se recomiendan controles regulares para asegurar el adecuado funcionamiento del dispositivo tras el inicio del tratamiento, o tras un cambio en la posología.

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. Sofosbuvir solo, o en combinación con otros antivirales de acción directa (AAD) contra el virus de la hepatitis C (VHC), tales como daclastavir, simeprevir o ledipasvir. Por lo tanto, no se recomienda la coadministración de dichos agentes con amiodarona. Por lo general, la bradicardia se ha producido en cuestión de horas o días tras el inicio del tratamiento frente a VHC, pero se han observado casos posteriores, en su mayoría hasta 2 semanas después. La amiodarona sólo 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 larga vida media de amiodarona, también se debe realizar monitorización cardíaca tal como se ha descrito anteriormente a aquellos pacientes que hayan interrumpido el tratamiento con amiodarona durante los últimos meses y que vayan a iniciar un tratamiento que contenga 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 busquen atención médica urgente si los experimentan estos síntomas.

<u>Trastornos endocrinos (ver sección 4.8):</u>
Amiodarona puede inducir hipotiroidismo o hipertiroidismo, particularmente en pacientes con antecedentes de alteraciones tiroideas. Se debe realizar monitorización clínica y biológica [incluyendo TSH ultrasensible (TSHus)] antes del inicio del tratamiento en todos los pacientes. La monitorización debe realizarse durante el tratamiento, a intervalos de seis meses, y durante varios meses tras su interrupción. Esto es especialmente importante en los pacientes de edad avanzada. En pacientes cuyos antecedentes indiquen un riesgo aumentado de disfunción tiroidea, se recomienda una evaluación regular. El nivel de TSHus sérico debe medirse cuando se sospeche de disfunción tiroidea.

Amiodarona contiene yodo y, por lo tanto, puede interferir con la captación de yodo radioactivo. Sin embargo, los controles de la función tiroidea (T3-libre, T4-libre y TSHus) son interpretables. Amiodarona

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

inhibe la conversión periférica de levotiroxina (T4) a triyodotironina (T3) y puede provocar cambios bioquímicos aislados (aumento de la T4 libre sérica, estando la T3 libre siendo ligeramente disminuida o incluso normal) en pacientes clínicamente eutiroideos. En estos casos, no hay razón para suspender el tratamiento con amiodarona si no hay evidencia clínica o biológica (TSHus) de la enfermedad de tiroides.

Hipotiroidismo:
Debe sospecharse la existencia de 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 TSHus sérico y una respuesta exagerada de la TSH a la TRH. Los niveles de T3 y T4 pueden ser bajos. Generalmente, se consigue eutiroidismo en 3 meses siguientes a la suspensión del tratamiento. En caso de situaciones que supongan un riesgo 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.

Hipertiroidismo:
Durante el tratamiento con amiodarona puede producirse hipertiroidismo, incluso hasta varios meses después de suspender el tratamiento. Síntomas clínicos, tales como pérdida de peso, aparición de arritmia, angina, insuficiencia cardiaca congestiva, deben alertar al médico. El diagnóstico está respaldado por un descenso de los niveles de TSHus sérico, una elevada T3 y una respuesta reducida de TSH a la hormona liberadora de tirotropina confirman el diagnóstico. También puede darse un aumento en la T3-reversa (T3r).

En caso de hipertiroidismo, debe suspenderse la terapia. La recuperación clínica normalmente ocurre en pocos meses, aunque se han comunicado casos más graves, en ocasiones con resultado de muerte. La recuperación clínica precede la normalización de los análisis de la función tiroidea.

Se han empleado ciclos de medicamentos anti-tiroideos para el tratamiento de hiperactividad tiroidea grave; pueden requerirse altas dosis inicialmente. Estos pueden no ser efectivos siempre y se pueden requerir altas dosis concomitantes de corticoesteroides (por ejemplo, 1 mg/kg prednisolona) durante varias semanas.

Trastornos oculares (ver sección 4.8):
En caso de que aparezca visión borrosa o disminución de la visión, debe realizarse rápidamente un examen oftalmológico completo, incluyendo fundoscopia. En caso de aparición de neuropatía óptica y/o neuritis óptica, debe interrumpir el tratamiento con amiodarona debido a la posible progresión a ceguera. A menos que aparezca visión borrosa o disminuida, se recomienda revisión oftalmológica anual.

Trastornos hepatobiliares (ver sección 4.8):
La amiodarona puede asociarse con una variedad de efectos hepáticos, incluyéndose cirrosis, hepatitis, ictericia y fallo hepático. Se aconseja monitorizar la función hepática, especialmente los niveles de transaminasas, antes del tratamiento y durante seis meses después.

Al comienzo del tratamiento, puede ocurrir un aumento en las transaminasas séricas aisladas (1,5 a 3 veces el nivel normal). Esto puede volver a la normalidad con una reducción de la dosis, o algunas veces de forma espontánea.

Pueden ocurrir casos aislados de trastornos hepáticos agudos con transaminasas séricas elevadas y/o ictericia; en estos casos el tratamiento debe ser interrumpido.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han comunicado casos de enfermedad hepática crónica. La alteración de los análisis de laboratorio (transaminasas elevadas 1,5 a 5 veces su nivel normal) o signos clínicos (posible hepatomegalia) durante el tratamiento de más de seis meses sugieren este diagnóstico. Se aconseja por tanto monitorización rutinaria de la función hepática. Las anomalías clínicas y resultados de laboratorio normalmente vuelven a la normalidad tras el cese del tratamiento, pero se han notificado casos de muerte. Los hallazgos histológicos pueden parecerse a los de la hepatitis pseudo-alcohólica, pero pueden ser variables e incluir cirrosis.

Aunque no hay informes en la literatura sobre la potenciación de los efectos adversos hepáticos del alcohol, se debe aconsejar a los pacientes que moderen su ingesta de alcohol durante el tratamiento con Amiodarona Aurobindo.

Trastornos del sistema nervioso (ver sección 4.8):
Amiodarona puede inducir neuropatía sensorimotora periférica y/o miopatía. Ambas condiciones pueden ser graves, aunque la recuperación, por lo general, ocurre en el transcurso de los meses siguientes a la retirada de amiodarona, pero puede darse el caso de no ser totalmente completa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (ver sección 4.8):
La aparición de disnea o tos improductiva puede estar relacionado con toxicidad pulmonar (pneumonitis hipersensible, pneumonitis o fibrosis alveolar/intersticial, pleuritis, bronquiolitis obliterante formadora de pneuomonitis). Los signos pueden incluir disnea (la cual puede ser severa e inexplicable por el actual estado cardíaco), tos improductiva y deterioro general (fatiga, pérdida de peso y fiebre). El inicio es normalmente lento pero puede progresar rápidamente. Si bien la mayoría de los casos se han notificado con tratamientos de larga duración, unos pocos han ocurrido al comienzo del tratamiento.

Debe evaluarse cuidadosamente a los pacientes y considerar la realización de una radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento. Durante el tratamiento, si se sospecha de toxicidad pulmonar, debe repetirse la radiografía asociada al control de la función pulmonar incluyendo, y cuando sea posible, una medición del factor de transferencia. Los cambios radiológicos iniciales pueden ser difíciles de distinguir de la congestión venosa pulmonar.

La toxicidad pulmonar ha sido normalmente reversible tras la interrupción temprana de la terapia con amiodarona, con o sin tratamiento corticoide. Los síntomas clínicos a veces se resuelven en unas pocas semanas, seguidos una lenta mejora de la función pulmonar y radiológica. Algunos pacientes pueden empeorar a pesar de interrumpir Amiodarona Aurobindo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo (ver sección 4.8):
Se debe instruir a los pacientes para evitar la exposición al sol y a usar medidas de protección durante la terapia, ya que los pacientes que están tomando Amiodarona Aurobindo pueden desarrollar sensibilidad excesiva a la luz solar, lo que puede persistir varios meses tras la interrupción de Amiodarona Aurobindo. En la mayoría de los casos los síntomas se reducen a hormigueo, quemazón y eritema de la piel expuesta al sol, pero se han observado reacciones de fototoxicidad graves con formación de ampollas.

Reacciones bullosas graves:
Reacciones cutáneas potencialmente mortales o incluso mortales como Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) (ver sección 4.8). Si aparecen 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 con amiodarona.

Interacciones farmacológicas (ver sección 4.5):

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 hipopotasemia.

Se han comunicado aumentos en los niveles plasmáticos de flecainida en coadministración con amiodarona. Consecuentemente, la dosis de flecainida debe reducirse y el paciente ha de ser estrechamente vigilado.

Advertencias sobre excipientes

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

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido, esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones farmacodinámicas

- Medicamentos que inducen Torsades de pointes o prolongan el intervalo QT

  - *Medicamentos que inducen Torsades de pointes*

La terapia combinada con los siguientes medicamentos que prolongan el intervalo QT está contraindicada (ver sección 4.3) debido al aumento de riesgo de Torsades de pointes; por ejemplo:

- Antiarrítmicos de la clase Ia, como quinidina, procainamida, disopiramida.
- Antiarrítmicos de la clase III, como sotalol, bretilio.
- Eritromicina intravenosa, cotrimoxazol o pentamidina inyectable.
- Algunos antipsicóticos, como clorpromazina, tioridazina, flufenazina, pimozida, haloperidol, amisulprida y sertindol.
- Litio y antidepresivos tricíclicos, como doxepina, maprotilina, amitriptilina.
- Algunos antihistamínicos, como terfenadina, astemizol, mizolastina.
- Antimaláricos, como quinina, mefloquina, cloroquina y halofantrina.
- Moxifloxacino.

  - *Medicamentos que prolongan el intervalo QT*

La coadministración de amiodarona junto con medicamentos que prolongan el intervalo QT (tales como claritromicina) 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 y los pacientes deben monitorizarse debido a la prolongación del intervalo QT.

Debe evitarse el uso concomitante de amiodarona con fluoroquinolonas (el uso concomitante con moxifloxacino está contraindicado). Se han comunicado casos raros de prolongación del intervalo QT, con o sin Torsades de pointes, en pacientes tomando amiodarona con fluoroquinolonas (ver sección 4.3).

- Medicamentos que disminuyen la frecuencia cardíaca o causan alteraciones en la automaticidad o en la conducción

  No se recomienda el tratamiento combinado con los siguientes fármacos:

  - Beta-bloqueantes e inhibidores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (verapamilo, diltiazem): puede darse potenciación de efectos cronotrópicos negativos y

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

disminución de los efectos de la conducción.
- Agentes que pueden inducir hipopotasemia.

No se recomienda el tratamiento combinado con los siguientes fármacos:
- Laxantes estimulantes que pueden causar hipopotasemia y por tanto, aumentar el riesgo de Torsades de pointes; se aconseja utilizar otro tipo de laxantes.

Debe tenerse precaución en el tratamiento combinado de los **siguientes fármacos que también pueden causar hipopotasemia y/o hipomagnesemia:**
- Diuréticos.
- Corticosteroides sistémicos, tetracosactida.
- Amfotericina intravenosa.

Es necesario tomar medidas correctivas en casos de hipopotasemia y se debe monitorizar el intervalo QT. En caso de Torsades de pointes, no se deben administrar antiarrítmicos; puede establecerse el ritmo y puede administrarse sulfato de magnesio por vía intravenosa.

- Anestesia general

Se recomienda precaución en pacientes que vayan a someterse a anestesia general, o recibiendo altas dosis de oxígeno en terapia.

Se han notificado complicaciones potencialmente graves en pacientes que toman amiodarona 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 en adultos, algunas veces mortales, generalmente en el periodo inmediatamente posterior a cirugía. Puede deberse a una posible interacción con una alta concentración de oxígeno.

Efecto de amiodarona en otros productos
Amiodarona y/o su metabolito, desetilamiodarona, inhiben al CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 y a la glicoproteína-P, y pueden aumentar la exposición a sus sustratos.

Debido a la larga vida media de amiodarona, se pueden observar interacciones varios meses después de la suspensión.

- Sustratos de la glicoproteína-P

Amiodarona es in inhibidor de la gp-P. Se espera que la coadministración de amiodarona con sustratos de la gp-P resulte en un aumento de su exposición.

- Digitálicos

La administración de Amiodarona Aurobindo a un paciente ya en tratamiento con digoxina provocará un aumento de la concentración plasmática de digoxina, y por tanto precipitará los síntomas y signos relacionados con altos niveles de la misma. Se recomienda monitorización clínica, biológica y del ECG, y la dosis de digoxina debe reducirse a la mitad. También es posible un efecto sinérgico sobre la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- Dabigatrán

Se debe tener precaución cuando amiodarona se coadministre con dabigatrán, debido al riesgo de sangrado. Puede ser necesario ajustar la posología de dabigatrán tal y según su ficha técnica.

- Sustratos CYP 2C9

Amiodarona aumenta las concentraciones plasmáticas de los anticoagulantes orales (cumarinas) y fenitoína, al inhibir al CYP 2C9.

Warfarina
La dosis de cumarínicos debe ser reducida consecuentemente. Se recomienda un seguimiento más frecuente del tiempo de protrombina durante y después del tratamiento con amiodarona.

Fenitoína
La dosis de fenitoína debe reducirse si aparecen signos de sobredosis (resultando en signos neurológicos), y se deben medir los niveles plasmáticos.

- Sustratos CYP P450 3A4

Cuando estos medicamentos se coadministran con amiodarona, un inhibidor del CYP 3A4, puede resultar en un aumento de sus concentraciones plasmáticas, lo que puede llevar a un posible aumento de su toxicidad:

Ciclosporina: los niveles plasmáticos de ciclosporina pueden aumentar hasta dos veces cuando se utilizan en combinación. Puede ser necesaria una reducción de la dosis de ciclosporina para mantener las concentraciones plasmáticas dentro del rango terapéutico.

Estatinas: el riesgo de toxicidad muscular aumenta con la administración concomitante de amiodarona con estatinas metabolizadas por el CYP 3A4, tales como simvastatina, atorvastatina y lovastatina. Se recomienda utilizar una estatina no metabolizada por el CYP 3A4 cuando se esté tomando amiodarona.

Otros medicamentos metabolizados por el citocromo P450 3A4: ejemplos de dichos medicamentos son lidocaína, tacrolimus, sildenafilo, fentanilo, midazolam, triazolam, dihidroergotamina, ergotamina y colchicina.

- Sustratos CYP 2D6

Flecainida
Dado que la flecainida se metaboliza principalmente por CYP 2D6, al inhibir dicha isoenzima, amiodarona puede aumentar los niveles plasmáticos de flecainida; se aconseja reducir la dosis de flecainida al 50% y controlar minuciosamente al paciente por los efectos adversos. En estas circunstancias, se recomienda encarecidamente la monitorización de los niveles plasmáticos de flecainida.

Otros medicamentos que interaccionan con amiodarona (ver sección 4.4)
No se recomienda la coadministración de amiodarona con tratamientos que contengan sofosbuvir, o con

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

otros agentes antivirales de acción directa para la hepatitis C (como daclatasvir o ledipasvir), ya que puede llevar a síntomas graves de bradicardia.

Si el uso concomitante no se puede evitar, se recomienda hacer una monitorización cardíaca estrecha si este medicamento se administra con sofosbuvir solo o en combinación con daclatasvir o ledipasvir (ver secciones 4.4 y 4.8).

Efecto de otros productos en amiodarona
Los inhibidores del CYP 3A4 y CYP 2C8 pueden tener potencial para inhibir el metabolismo de amiodarona y aumentar su exposición.

Se recomienda evitar los inhibidores del CYP 3A4 durante el tratamiento con amiodarona.

El zumo de pomelo inhibe al citocromo P45 3A4 y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de amiodarona. El zumo de pomelo debe evitarse durante el tratamiento oral con amiodarona.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Hay poca experiencia en cuanto a la seguridad de la administración durante el embarazo. Amiodarona y n-desetilamiodarona atraviesan la placenta y alcanzan un 10-25% de las concentraciones plasmáticas maternas en el niño. Las complicaciones más frecuentes incluyen: retraso en el crecimiento, parto prematuro y función tiroidea disminuida en los recién nacidos. Se han observado hipotiroidismo, bradicardia e intervalos QT prolongados en recién nacidos. En algunos casos, se han comunicado alargamiento de la glándula tiroidea o ruido cardíaco. El grado de malformaciones no parece haber aumentado. La posibilidad de defectos cardíacos, sin embargo, debe tenerse en cuenta. Dado el contenido de yodo en amiodarona, es posible que se produzcan efectos en las glándulas tiroideas del feto. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva.

Amiodarona Aurobindo no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea estrictamente necesario (por ejemplo, durante episodios de arritmias potencialmente mortales).

Mujeres en edad fértil
Debido a la larga vida media de amiodarona, las mujeres en edad fértil deben esperar al menos 6 meses hasta después de haber terminado con el tratamiento para quedarse embarazadas, para así evitar que el niño se exponga al medicamento en las primeras etapas del embarazo.

Lactancia

Se ha demostrado que el principio activo y su metabolito activo pasan a leche materna. Si el tratamiento es necesario durante la lactancia, o si se utilizó amiodarona durante el embarazo, se debe interrumpir la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

Se ha asociado el tratamiento de amiodarona con epididimitis en hombres. En estudios en ratas, se observó disminución en la fertilidad.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Amiodarona Aurobindo puede producir trastornos oculares u otros síntomas que pueden alterar la capacidad de conducción. Por lo tanto, se recomienda precaución en caso de conducir o manejar máquinas peligrosas.

4.8. Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se presentan según la clasificación de órganos y sistemas, enumeradas por frecuencia, utilizándose la siguiente convención:
muy frecuentes (≥ 1/10);
frecuentes (≥1/100, <1/10);
poco frecuentes (≥1/1.000, <1/100);
raras (≥1/10.000, <1/1.000);
muy raras (<1/10.000);
frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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 auriculoventriculares 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.

Trastornos endocrinos (ver sección 4.4):
Frecuentes:
- hipotiroidismo,
- hipertiroidismo a veces mortal.

Muy raras:
- síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH).

Trastornos oculares:
Muy frecuentes:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- microdepósitos corneales, normalmente limitados al área sub-pupilar, que son por lo general perceptibles a través de exámenes de lámpara de hendidura. Pueden estar asociados con halos de color ante luz deslumbrante, o visión borrosa. Los microdepósitos corneales están constituidos por depósitos lipídicos complejos y son reversibles tras la interrupción del tratamiento. Los depósitos se consideran esencialmente benignos y no requieren la suspensión de amiodarona.

Muy raras:
- neuropatía/neuritis óptica que puede derivar en 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:
- aumento de las transaminasas séricas 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 séricas elevadas 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:
- reacción anafiláctica, shock anafiláctico.

Exploraciones complementarias:
Muy raras:
- aumento de creatinina en sangre.

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes:
- temblor extra-piramidal, cuyo retroceso normalmente aparece tras la reducción de la dosis o interrupción,
- pesadillas,
- alteraciones del sueño.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Poco frecuentes:

- neuropatía sensorimotora periférica y/o miopatías, generalmente reversibles cuando se interrumpe el tratamiento (ver sección 4.4).

Muy raras:

- ataxia cerebelosa, cuyo retroceso normalmente aparece tras la reducción de la dosis o interrupción,
- hipertensión intracraneal benigna (pseudo-tumor cerebri),
- dolor de cabeza,
- vértigo.

Frecuencia no conocida:

- parkinsonismo,
- parosmia.

Trastornos psiquiátricos:

Frecuencia no conocida:

- estado de delirio (incluida confusión).

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Muy raras:

- orquiepididimitis,
- impotencia.

Frecuencia no conocida:

- disminución de la libido.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Frecuentes:

- toxicidad pulmonar (neumonitis por hipersensibilidad, 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 pacientes 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 (se han reportado casos de hemorragia pulmonar, pero no se conocen las frecuencias exactas).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:

Muy frecuentes:

- fotosensibilidad (ver sección 4.4).

Frecuentes:

- -pigmentaciones azuladas o grisáceas de la piel expuesta a la luz, particularmente en la cara, en caso de posologías diarias elevadas prescritas durante un tratamiento prolongado. Tras la interrupción del tratamiento, la desaparición de estas pigmentaciones es lenta,
- eczema.

Muy raras:

- eritema en el curso de la radioterapia,
- erupciones cutáneas, generalmente no específicas,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- 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.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:
Frecuencia no conocida:
- disminución del apetito.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:
Arritmias cardíacas
Se han observado casos de bradicardia grave y bloqueo cardíaco cuando sofosbuvir, solo o en combinación con ledipasvir o daclatasvir, se administra concomitantemente con amiodarona y/o otros medicamentos para disminuir el ritmo cardíaco.

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 casos de sobredosis aguda. Se han notificado un número reducido de casos de bradicardia sinusal, bloqueo cardiaco, ataques de taquicardia ventricular, torsades de pointes, insuficiencia circulatoria y lesión hepática.

En el caso de sobredosis, el tratamiento debe ser sintomático. Puede utilizarse el lavado gástrico para reducir la absorción, además de medidas generales de soporte. El paciente debe ser monitorizado y si ocurre bradicardia, se pueden administrar beta-adrenoestimulantes o glucagón. También pueden darse ataques de taquicardia ventricular que desaparecen de manera espontánea.

Debido a la farmacocinética de la amiodarona, se recomienda vigilar de forma adecuada y prolongada al paciente, particularmente su estado cardíaco.

Ni amiodarona ni sus metabolitos son dializables.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Amiodarona hidrocloruro es un antiarrítmico.
Amiodarona enlentece la conducción sino-auricular, auricular y nodal, y aumenta el periodo refractario a nivel auricular, nodal y ventricular, pero sin alterar la conducción intraventricular. También se da enlentecimiento de la conducción y prolongación de los periodos refractarios en las vías accesorias auriculoventriculares.

Amiodarona tiene un efecto antiadrenérgico (α y β bloqueante no competitivo). Inhibe los efectos metabólicos y bioquímicos de las catecolaminas en el corazón, e inhibe los canales de Na^+ y K^+ activados por ATP-asa.

Amiodarona tiene efectos anti-isquémicos y hemodinámicos. Provoca una caída moderada en la resistencia periférica y disminuye la frecuencia cardíaca, lo que da lugar a una reducción en el consumo de oxígeno. Provoca un aumento en el flujo coronario debido a un efecto directo sobre la musculatura lisa de las arterias del miocardio. El gasto cardíaco se mantiene gracias a una disminución en la presión aórtica y la resistencia periférica.

Un análisis univariable (EMIAT) sugirió que todas las causas de mortalidad se reducen bajo tratamiento con amiodarona en pacientes con una fracción de eyección menor al 30%, con arritmia en el Holter inicial, en tratamiento con beta-bloqueantes, y con un aumento inicial de la frecuencia cardíaca.

Población pediátrica
No se han realizado estudios controlados.
En estudios publicados, la seguridad de amiodarona se evaluó 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/m^2/día si se expresa por metro cuadrado).
- Dosis de mantenimiento: debe utilizarse la dosis mínima efectiva; dependiendo de la respuesta individual, puede variar de 5 a 10 mg/kg/día (o 250 mg/m^2/día si se expresa por metro cuadrado).

Si fuera necesario, puede iniciarse un tratamiento por vía oral de forma concomitante a la dosis de inicio habitual.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Amiodarona se une fuertemente a proteínas plasmáticas y su vida media es normalmente de alrededor de 50 días. Sin embargo, debe considerarse la variabilidad inter-paciente; en pacientes individuales, se ha comunicado una vida media de menos de 20 días y otra de más de 100 días. Inicialmente debe administrarse altas dosis de amiodarona, por ejemplo 600 mg/día, para alcanzar los niveles tisulares efectivos lo antes posible. Debido a la prolongada vida media del medicamento, normalmente se requieren dosis de mantenimiento de sólo 200 mg/día o menos. Tiene que dejarse pasar un tiempo suficiente para alcanzar un nuevo equilibrio de distribución entre los ajustes de dosis.
La larga vida media es una medida de protección valiosa para pacientes con arritmias potencialmente letales ya que el olvido ocasional de dosis no influye significativamente en la protección que ofrece la amiodarona.

Amiodarona se metaboliza principalmente a través del CYP 3A4 y también a través del CYP P2C8. Amiodarona y su metabolito, desetilamiodarona, muestran un potencial *in vitro* para inhibir el CYP1A1,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

CYP1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2A6, CYP 2B6 y 2C8. Amiodarona y desetilamiodarona también tienen potencial para inhibir algunos trasportadores como la Gp-P y el trasportador 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 interacciones de amiodarona con CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 y los sustratos de la Gp-P.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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.

En estudios de toxicidad reproductiva en ratas, amiodarona demostró efectos adversos potenciales en fertilidad y desarrollo post-natal. Amiodarona fue embriotóxico pero no teratogénico en ratas y conejos a dosis clínicamente relevantes.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato
Sílice coloidal anhidra
Carboximetilalmidón sódico (tipo A) (procedente de almidón de patata)
Povidona (K-30)
Estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30º.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Amiodarona Aurobindo comprimidos se presenta en blísters de PVC-aluminio de color blanco opaco, y en frascos PEAD blancos opacos con cierre de polipropileno blanco opaco.

Tamaños de envase:
Blíster: 5, 10, 20, 30, 50, 60, 90 y 100 comprimidos.
Frasco: 250 y 500 comprimidos.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Laboratorios Aurobindo, S.L.U.
c/ Hermosilla, 11 – 4º A
28001, Madrid
Teléfono: 91-661.16.53
Fax: 91-661.91.76

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81.290

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

Octubre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios