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 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 generales y alteraciones en el lugar de administración:
Frecuencia no conocida: granuloma, incluyendo granuloma de la médula ósea.
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 vasculares:
Muy raras: vasculitis.

Propiedades farmacológicas
Farmacodinamia
Propiedades anti-isquémicas: disminución del consumo de oxígeno por caída moderada de las resistencias periféricas y reducción de la frecuencia cardiaca. Por su actividad anti-adrenérgica alfa y beta no competitiva produce una vasodilatación coronaria con un aumento de flujo coronario. 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 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. 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.

Farmacocinética
Amiodarona se metaboliza principalmente a través del CYP 3A4 y también a través del CYP P2C8. Amiodarona y su metabolito, desetilamiodarona, 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 trasportadores como Gp-P y el trasportador de cationes orgánicos (OCT2).
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). 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.

Conservación: conservar a temperatura ambiente, entre 15 y 30 C y proteger de la luz.

Presentaciones: envases conteniendo 20, 30 y 60 comprimidos.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano, o comunicarse con el C.I.A.T. al Tel.: 1722.

LAZAR S.A.
Blvr. Artigas 1158
Tel.: 2708 8494
MONTEVIDEO

20122017

AMIODARONA LAZAR

Comprimidos

Fórmula
Cada comprimido contiene:
Clorhidrato de amiodarona .....200 mg
Excipientes c.s.p. ..... 1 comprimido

Datos clínicos
. 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.

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 100 mg y 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. 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.

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, embarazo, excepto en circunstancias excepcionales, lactancia.

Advertencias y precauciones
Trastornos cardiacos: 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 auriculoventricular 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. 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.
Bradicardia grave: Se han observado casos graves de bradicardia y bloqueo cardiaco 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.
Trastornos tiroideos: 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. La función tiroidea normalmente se recupera en pocos meses después de suspender el tratamiento. Amiodarona inhibe la conversión periférica de tiroxina (T4) a triyodotironina (T3). En caso de presentarse alteraciones de la TSH debe suspenderse el tratamiento. 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 TSHus sérico. Generalmente, se consigue eutiroidismo 1 o 3 meses después de la retirada del tratamiento.
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 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. 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.
Trastornos hepáticos: 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.
Trastornos neuromusculares: 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: 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 bullosas graves: Reacciones cutáneas amenazantes para la vida o incluso mortales como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET). 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.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de amiodarona en pacientes pediátricos. Por tanto no se recomienda la administración en pacientes pediátricos.
Fotosensibilidad: Debe advertirse a los pacientes en tratamiento que eviten la exposición solar y que adopten medidas protectoras.

Monitorización
- Antes de iniciar el tratamiento se recomienda realizar una exploración clínica completa, determinación de la función tiroidea, enzimas hepáticas, 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.

Interacciones farmacológicas
- 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.
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.
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. Deben evitarse las fluoroquinolonas en pacientes en tratamiento con amiodarona.
No se recomienda el tratamiento con los siguientes fármacos: el uso de amiodarona con otros antiarrítmicos o fármacos con potencial arritmogénico (fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos) puede incrementar la incidencia de arritmias cardiacas y deben evitarse.
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. No se recomienda el uso de 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).
Se recomienda evitar los inhibidores del CYP 3A4 (por ejemplo el zumo de pomelo y ciertos medicamentos) durante el tratamiento con amiodarona.

Anestesia general: 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.

Otras interacciones
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.
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.
Dabigatran: Se debe tener precaución cuando amiodarona se administre con dabigatran debido al riesgo de hemorragia.
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.
Fenitoína: La combinación de fenitoína con amiodarona puede, conducir a una sobredosis de fenitoína, dando lugar a signos neurológicos.
Amiodarona aumenta las concentraciones plasmáticas de flecainida por inhibición del citocromo CYP 2D6. En consecuencia se debe ajustar la posología de flecainida.
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.
Otros medicamentos metabolizados por CYP 3A4: lidocaína, tacrolimus, sildenafilo, midazolam, triazolam, dihidroergotamina, ergotamina, colchicina.

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.

Reacciones adversas
Las reacciones adversas se presentan agrupadas según su frecuencia en 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) 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 paro cardíaco alteraciones de la conducción (bloqueo sino-auricular, bloqueos aurículo-ventriculares de distintos grados).
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:
Frecuentes: hipotiroidismo, hipertiroidimo 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.
Muy raras: neuropatía/neuritis óptica que puede progresar a ceguera.
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 hepatobiliares:
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.
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 nervioso:
Frecuentes: temblor extra-piramidal, pesadillas, alteraciones del sueño.
Poco frecuentes: neuropatía sensorimotora periférica y/o miopatías, generalmente reversibles cuando se interrumpe el tratamiento.
Muy raras: ataxia cerebelosa, hipertensión intracraneal benigna, dolor de cabeza.
Frecuencia no conocida: parkinsonismo, parosmia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:
Frecuentes: toxicidad pulmonar (neumonitis alveolar/intersticial o fibrosis, pleuritis, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada/BONO) en ocasiones mortales.
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
Frecuencia no conocida: hemorragia pulmonar.
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:
Muy frecuentes: fotosensibilidad
Frecuentes: pigmentaciones cutáneas, azuladas o grisáceas, con posologías diarias elevadas prescritas durante largos periodos.
Muy raras: eritema en el curso de la radioterapia, casos de rash cutáneo, generalmenteno específicos, dermatitis exfoliativa, alopecia.