

Nº Ref.:MT982826/18

VEY/DVM/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 12968/18

Santiago, 25 de junio de 2018

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Max Sebastián Huber Gacitúa, Responsable Técnico y D. Juan Roberto Sutelman Kucher, Representante Legal de Mintlab Co. S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT982826, de fecha de 9 de abril de 2018, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg, Registro Sanitario Nº F-6854/15;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 9 de abril de 2018, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-6854/15 del producto farmacéutico AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 1691133, emitido por Instituto de Salud Pública con fecha 9 de abril de 2018

TERCERO: que, se actualiza indicación, esquema posológico y grupo etario en función del registro sanitario Nº F-14152/14; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg**, registro sanitario Nº F-6854/15, concedido a Mintlab Co. S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO AUTORIZACIONES Y COMUNIQUESE
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Q.F. PATRICIA CARMONA SEPÚLVEDA
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD
Av. Marathon 1.000, Ñuñoa, Santiago
Casilla 48, Correo 21 - Código Postal 7780050
Mesa Central: (56) 22575 51 01
Informaciones: (56) 22575 52 01
www.ispch.cl



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg

1.- DENOMINACION.

Nombre : Amiodarona Clorhidrato Comprimidos 200 mg
Principio Activo : Amiodarona Clorhidrato.
Forma Farmacéutica : Comprimidos.

2.- PRESENTACION.

Cada comprimido contiene: Amiodarona 200 mg.

~~Estuche de cartulina impreso que contiene blister de PVC ámbar y aluminio impreso.~~ **Según lo autorizado en el registro sanitario.**

3.- CATEGORIA

Agente antiarrítmico.

4.- INDICACIONES**~~Arritmias ventriculares.~~**

~~Es administrado por vía oral o IV para suprimir y evitar los episodios recurrentes de las arritmias ventriculares (fibrilación ventricular recurrente y taquicardia ventricular inestable) en los casos donde no se ha logrado obtener una respuesta adecuada con otros tratamientos antiarrítmicos o bien cuando otros tratamientos no son bien tolerados.~~

~~Debido a sus potenciales efectos adversos y a las considerables dificultades asociadas con su uso, Amiodarona clorhidrato no es considerada como un antiarrítmico de primera línea, reservando su uso sólo para el tratamiento de las arritmias ventriculares. La droga se utiliza sólo cuando la terapia convencional antiarrítmica es considerada inefectiva o no es bien tolerada.~~

~~Amiodarona clorhidrato puede ser usada como alternativa a una terapia no farmacológica (implantación de desfibrilador automático, cirugía), en algunos pacientes seleccionados en los que existe la posibilidad de respuesta a este tipo de terapias.~~

~~Aparentemente Amiodarona clorhidrato es efectiva en el tratamiento de las arritmias supraventriculares, sin embargo es difícil asegurar la real eficacia del tratamiento, ya que su respuesta depende de muchos factores, dentro de los cuales se incluyen; el tipo de arritmia tratada, el criterio para evaluar la eficacia del tratamiento, la presencia en los pacientes de otras patologías cardíacas, la cantidad de agentes antiarrítmicos usados con anterioridad a la Amiodarona clorhidrato, la duración de estas terapias y el uso de otros agentes concomitantes.~~

~~Las experiencias que existen en el uso de Amiodarona clorhidrato en el tratamiento de aquellas arritmias ventriculares que ponen en riesgo la vida del~~

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA MODIFICACIONES	
27 JUN 2018	
N° Ref.:	<u>MT982826/18</u>
N° Registro:	<u>F-6854/15</u>
Firma Profesional:	<u>D. J. J.</u>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg

~~paciente es limitada, aunque existen estudios que demuestran que la eficacia de Amiodarona clorhidrato es mejor que la de otros agentes antiarrítmicos de primera elección como son la quinidina y la procainamida. La droga es efectiva en aproximadamente el 50 - 80 % de los pacientes en que la arritmia ventricular compromete su vida~~

~~Amiodarona clorhidrato ha sido usada con buenos resultados en pacientes que tienen arritmias ventriculares con riesgo mortal asociado a estados de post-infarto, aneurisma o miocarditis crónica asociada a enfermedad de chagas.~~

~~Arritmias supraventriculares:~~

~~Amiodarona clorhidrato parece ser efectiva en el tratamiento de este tipo de arritmias como también ha demostrado ser efectiva en terapias a largo plazo, ya sea sola o asociada a otros agentes antiarrítmicos para suprimir o prevenir la fibrilación refractaria atrial, incluyendo a aquellas arritmias que son refractarias a las terapias convencionales.~~

~~La administración de terapias prolongadas de Amiodarona clorhidrato parece ser muy efectivo en el tratamiento de la supresión y prevención de las taquicardias supraventriculares paroxísticas, incluidas aquellas que han sido refractarias a otras terapias.~~

~~La administración oral de Amiodarona clorhidrato también ha mostrado ser efectiva en la prevención y supresión de la fibrilación atrial y el aleteo asociado al Síndrome de Wolff-Parkinson-White.~~

~~Amiodarona clorhidrato también es efectiva en la prevención de las arritmias supraventriculares asociadas al síndrome bradicardia-taquicardia. Algunos clínicos recomiendan la colocación ya sea en forma temporal o permanente de un marcapaso antes de la iniciación de la terapia con Amiodarona clorhidrato en los pacientes con el síndrome bradicardia-taquicardia.~~

~~Angina:~~

~~Amiodarona clorhidrato es usada en un número limitado de pacientes para el tratamiento de la angina pectoris crónica estable. Algunos estudios muestran que Amiodarona clorhidrato es más efectiva que el diltiazem y mucho más efectiva que la nitroglicerina sublingual.~~

~~Amiodarona clorhidrato a dado buenos resultados al ser usada en algunos pacientes con angina Prinzmetal.~~

~~Por sus efectos adversos la droga no es considerada como agente de primera elección en este tipo de anginas pero si se asocia un efecto antianginoso beneficioso en aquellos pacientes que reciben Amiodarona clorhidrato para el tratamiento de las arritmias.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg

~~Cardiomiopatía hipertrofica:~~

~~Amiodarona clorhidrato ha sido usado con buenos resultados en el tratamiento de las arritmias ventricular y supraventricular asociadas a cardiomiopatía hipertrofica.~~

Tratamiento y control de arritmias auriculares y ventriculares y auriculo-ventriculares y arritmias debidas al síndrome de Wolf-Parkinson-White**5.- DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

~~En el tratamiento de las arritmias ventriculares que ponen en riesgo la vida del paciente, la administración se realiza por vía oral, una sola vez al día. Cuando la dosis administrada es de 1 gramo o más o bien no es bien tolerada por la aparición de efectos gastrointestinales, se recomienda la administración de la droga ya sea dividida en dos dosis o bien administrarla con las comidas.~~

~~En el tratamiento con Amiodarona clorhidrato no se ha establecido una dosis uniforme y óptima. Por ser una droga de elevada toxicidad, se hace necesario utilizar siempre la mínima dosis efectiva para así lograr minimizar los riesgos y la aparición de los efectos adversos.~~

~~La dosis de Amiodarona clorhidrato debe ser ajustada de acuerdo a los requerimientos individuales, a la respuesta del paciente, a la tolerancia del paciente y a la condición general de la capacidad cardíaca.~~

~~La dosis utilizada en pacientes geriátricos y adultos jóvenes generalmente es la misma.~~

~~Arritmias ventriculares:~~

~~En adultos se requiere administrar una dosis oral de Amiodarona clorhidrato de entre 800 - 1600 mg diario generalmente por 1 - 3 semanas y ocasionalmente por tiempo más prolongado antes de lograr una respuesta inicial a la terapia. Cuando se logra el adecuado control de la arritmias ventriculares, la dosis de Amiodarona clorhidrato puede ser reducida a 600 - 800 mg diario por alrededor de un mes, para luego continuar administrando la mínima dosis efectiva que generalmente es de 400 mg diarios. En algunos pacientes puede lograr reducirse la dosis hasta incluso los 200 mg diarios. La dosis de mantención adecuada generalmente va entre rangos de 400 mg diarios a 600 mg diarios. Dado que la absorción y eliminación de Amiodarona clorhidrato son variables, el ajuste de la dosis de mantención es difícil y muchas veces se hace necesario reducir la dosis e incluso se debe discontinuar en forma temporal la terapia.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg

~~Arritmias Supraventriculares:~~

~~La dosis óptima de Amiodarona clorhidrato para el tratamiento de las arritmias supraventriculares no se ha determinado aún y la dosis a utilizar es variable. Generalmente las dosis utilizadas son menores que las usadas para el tratamiento de las arritmias ventriculares. Algunos clínicos recomiendan dosis de carga de 600 mg a 800 mg diarios en adultos por aproximadamente 1 a 4 semanas y/o hasta el control adecuado de la arritmia supraventricular. Luego la dosis es reducida gradualmente a la mínima dosis efectiva necesaria para controlar la arritmia, siendo la dosis de mantención en forma usual de 100 mg a 400 mg por día.~~

~~Dosis pediátricas:~~

~~La dosis de Amiodarona clorhidrato para ser administrada por vía oral en niños aún no ha sido determinada por lo tanto la dosis a utilizar es variable. Para el tratamiento de las arritmias ventriculares y arritmias supraventriculares en niños se recomiendan dosis orales de 10 a 15 mg/kg/día o de 600 a 800 mg/1,73 m² por un tiempo que varía entre 4 a 14 días y/o hasta el control adecuado de la arritmias o bien cuando los efectos adversos no puedan ser controlados. Una vez logrado el control de la arritmia la dosis debe ser reducida a 5 mg/kg/día o bien a 200 a 400 mg/1,73 m² por algunas semanas. Si es posible, la dosis se debe reducir gradualmente hasta lograr administrar la mínima dosis necesaria para lograr la respuesta terapéutica.~~

~~Dosis en daño renal y en hepático:~~

~~La reducción de la dosis de Amiodarona clorhidrato en pacientes con daño renal no parece ser necesario, aunque debe tenerse presente el riesgo de un excesiva acumulación de yodo y un posible aparición de algún efecto a nivel de la tiroides.~~

~~El efecto que el daño hepático produce en la eliminación de Amiodarona clorhidrato no ha sido evaluado. Como la droga es extensamente metabolizada en el hígado, algunos clínicos recomiendan reducir la dosis en pacientes con algún daño hepático. La reducción de la dosis o la discontinuación de la Amiodarona clorhidrato debe ser necesaria en pacientes con evidencias de aparición de hepatotoxicidad.~~

Se recomienda iniciar la administración de amiodarona en el hospital y mantener al paciente ingresado por lo menos durante la fase de administración de la dosis de carga, debido al comienzo retardado de su acción, a la dificultad en el ajuste de la dosificación y a la posibilidad de que se produzcan efectos adversos importantes. La dosificación debe ajustarse según las necesidades de cada paciente, en función de la respuesta clínica, de la aparición o gravedad de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg

toxicidad y, en algunos casos de las concentraciones plasmáticas de amiodarona.

Si aparecen signos de toxicidad pulmonar, se recomienda suspender el tratamiento con amiodarona hasta que se determine su causa. Si la toxicidad pulmonar está relacionada con amiodarona, se recomienda la suspensión de ésta. Existen distintas opiniones en cuanto a la utilidad del tratamiento con esteroides, pero dicho tratamiento puede ser útil en la toxicidad grave.

Si se producen síntomas de neurotoxicidad, se recomienda reducir la dosificación; en raras ocasiones puede ser necesario suspender el tratamiento con amiodarona.

Si se produce fotosensibilidad, se recomienda reducir la dosificación y usar un filtro solar.

Las náuseas y vómitos pueden aliviarse reduciendo la dosificación o administrando la amiodarona en dosis fraccionadas.

Si se produce epididimitis, se recomienda reducir la dosificación o suspender el tratamiento con amiodarona.

Dosis habitual para adultos**Tratamiento inicial:**

600-800 mg/día, durante 8-10 días, hasta 1 mes

Tratamiento de mantención:

200 a 400 mg/día durante 5 a 7 días.

Dosis pediátrica:**Tratamiento inicial:**

10 mg/Kg/día

Tratamiento de mantención

2,5 mg/Kg/día

6.- FARMACOLOGIA CLINICA**6.1 Mecanismo de acción**

Los agentes antiarrítmicos se han agrupado según los efectos electrofisiológicos que producen y/o sus presuntos mecanismos de acción.

La Amiodarona clorhidrato tiene la capacidad de prolongar la duración de los potenciales de acción y la refractariedad de las fibras de Purkinje y el músculo ventricular. Estos compuestos interaccionan en forma significativa con el sistema nervioso autónomo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF: MT982826/18

REG. ISP N° F-6854/15

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg

Efectos electrofisiológicos cardíacos.

Duración del potencial de acción y de refractariedad.

La Amiodarona clorhidrato prolonga la duración del potencial de acción y el período refractario efectivo de las fibras de Purkinje y de las células del músculo ventricular. Amiodarona clorhidrato produce efectos similares pero menos intensos sobre estos parámetros de las células auriculares y el nódulo AV.

Automatismo.

Amiodarona clorhidrato ejerce poco efecto directo sobre el automatismo del nódulo sinusal y del sistema de His-Purkinje. Amiodarona clorhidrato disminuye substancialmente el automatismo del nódulo sinusal y del sistema de His-Purkinje por mecanismos no totalmente aclarados; Amiodarona clorhidrato o sus metabolitos pueden tener acciones bloqueadoras β -adrenérgicas no competitivas.

Excitabilidad y umbral.

Tienen poco efecto sobre el umbral de la corriente eléctrica diastólica pero incrementan en forma sustancial el umbral de la fibrilación ventricular.

Capacidad de respuesta y conducción.

Amiodarona clorhidrato se fija a los canales de Na^+ inactivos y disminuye la capacidad de respuesta de la membrana y la conducción en las fibras de Purkinje. La conducción a través del nódulo AV es reducida en forma significativa por la Amiodarona clorhidrato.

Efecto sobre las arritmias por reentrada.

Se cree que Amiodarona clorhidrato termina las arritmias por reentrada mediante la prolongación acentuada de la refractariedad sin afectar la propagación del impulso cardíaco

Efectos electrocardiográficos.

En concentraciones terapéuticas en el ser humano, la Amiodarona clorhidrato disminuye la frecuencia cardíaca. Durante el tratamiento prolongado con Amiodarona clorhidrato, puede desarrollarse bradicardia sinusal sintomática. Amiodarona clorhidrato causa un aumento sustancial en el intervalo P-R. La Amiodarona clorhidrato prolonga los intervalos Q-Tc, J-T, P-A y A-H. Amiodarona clorhidrato aumenta el intervalo H-V y la duración del complejo QRS.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg****Efectos sobre el sistema nervioso autónomo.**

Amiodarona clorhidrato no altera los reflejos vagales o la capacidad de respuesta de los receptores colinérgicos cardíacos. Amiodarona clorhidrato causa cierto bloqueo no competitivo α adrenérgico y β adrenérgico

Efectos hemodinámicos.

Amiodarona clorhidrato disminuye el consumo de oxígeno del miocardio y mejora la función cardíaca ya que relaja el músculo liso vascular y disminuye la resistencia vascular sistémica y coronaria.

6.2 Farmacocinética.**Absorción**

Las dosis orales de Amiodarona clorhidrato son absorbidas en forma escasa y lenta. La biodisponibilidad llega al 50 %, con grandes variaciones interindividuales. Muchas veces la baja y variable biodisponibilidad de Amiodarona clorhidrato es producto del resultado de la N- dealquilación de la droga, la obtención de otro metabolismo en el lumen gastrointestinal y/o mucosa gastrointestinal, por su efecto primer paso en el hígado, y/o por las características de pobre disolución de la droga.

El efecto de la comida en la absorción de Amiodarona clorhidrato no ha sido determinado. La droga sufre circulación enterohepática.

Las concentraciones plasmáticas máximas se producen 3 a 7 horas después de la administración de una dosis oral. Al administrar una dosis única oral de 400 mg de Amiodarona clorhidrato se obtienen concentraciones plasmáticas de entre 0,15 y 0,7 $\mu\text{g/mL}$. Entre rangos de dosis que van desde 100 mg a 600 mg diarios, el aumento de las concentraciones plasmáticas de la droga es proporcional a la dosis administrada. Por cada 100 mg de incremento que se realiza en la dosis se aumenta en 0,5 $\mu\text{g/mL}$ la concentración plasmática, a pesar que la variación de la concentración plasmática es muy dependiente del paciente.

Los estudios clínicos muestran que el comienzo de la acción terapéutica se produce antes en aquellos pacientes que reciben una dosis de carga y en pacientes pediátricos.

Al administrar por vía oral Amiodarona clorhidrato sin efectuar primero una dosis de carga, la concentración plasmática terapéutica de Amiodarona clorhidrato generalmente no se alcanza hasta unos 5 meses después o más de iniciado el tratamiento. En la administración crónica de Amiodarona clorhidrato, la concentración plasmática de

N- desetilamiodarona, el mayor metabolito de la droga, es 0,5 a 2 veces mayor a la concentración de la droga inalterada.

La obtención de una respuesta terapéutica, después de una administración oral de Amiodarona clorhidrato es variable y esta puede comenzar entre los 2

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg**

a 3 días después de iniciada la terapia e incluso en algunos pacientes la actividad antiarrítmica de la droga no se evidencia hasta después de 1 a 3 semanas de comenzada la terapia, aunque se haya administrado una dosis de carga.

Dado que se produce una acumulación gradual de Amiodarona clorhidrato, el efecto farmacológico va aumentando en el tiempo.

Aún no se ha logrado establecer el tiempo que se requiere para alcanzar el máximo efecto antiarrítmico después de administrar por vía oral Amiodarona clorhidrato, pero usualmente esto ocurre entre el primer y quinto mes después de iniciado el tratamiento.

El efecto antiarrítmico generalmente persiste incluso 10 a 150 días después de terminada una terapia crónica de Amiodarona clorhidrato. La duración de esta actividad antiarrítmica es variable e impredecible y parece depender más de factores como el tiempo de duración de la terapia que del tipo de arritmia cardíaca tratada.

Para un óptimo efecto terapéutico se requieren concentraciones plasmáticas de aproximadamente 1 - 2,5 $\mu\text{g/mL}$ a pesar que la respuesta terapéutica puede lograrse con concentraciones menores. Concentraciones plasmáticas superiores a 2,5 $\mu\text{g/mL}$, generalmente no son necesarias.

Distribución

La distribución exacta de Amiodarona clorhidrato en el cuerpo humano y en sus fluidos no se conoce.

Estudios realizados en ratas mostraron que al administrar Amiodarona clorhidrato por vía IV se distribuye ampliamente en el hígado, riñón, corazón y en menor grado en el S.N.C.

Por vía oral, Amiodarona clorhidrato y su metabolito (N- desetilamiodarona) se distribuye ampliamente en el organismo humano y sus fluidos, incluido el tejido adiposo, hígado, pulmón, bazo, músculo esquelético, médula ósea, glándula adrenal, riñón, páncreas, semen, saliva, nódulos linfáticos, miocardio, glándula tiroides, piel y cerebro. Además se distribuye en la bilis y los datos experimentales muestran que el peak de la concentración biliar de la droga es aproximadamente 50 veces mayor que el peak de la concentración plasmática.

En el caso de las terapias crónicas, la concentración del metabolito en la mayoría de los tejidos es usualmente mucho más elevada que la concentración de la droga inalterada. La excepción lo constituye el tejido adiposo en donde la concentración de Amiodarona clorhidrato como droga inalterada es mayor.

El metabolito, N-desetilamiodarona y en menor grado la Amiodarona clorhidrato se distribuyen en los eritrocitos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg**

El volumen de distribución aparente para Amiodarona clorhidrato en adultos es de

65,8 l/kg (rango: 18,3 - 147,7 l/kg) y para N- desetilamiodarona rangos de 68 - 168 L/kg, después de una administración simple de Amiodarona clorhidrato.

Se ha determinado que en vitro, la unión de Amiodarona clorhidrato a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 96 %, uniéndose en mayor porcentaje a albúmina y en menor porcentaje se une a una lipoproteína de alta densidad que podría ser una β -lipoproteína.

Amiodarona clorhidrato y posiblemente también su metabolito atraviesan la placenta y se distribuyen a la leche materna en concentraciones substancialmente mayores a las maternas.

Eliminación

La concentración plasmática de Amiodarona clorhidrato declina según un modelo bifásico, complejo multicompartamental.

Después de una administración de una dosis simple por vía IV, en adultos, la vida media de la droga en la fase terminal de eliminación es de 25 días (rango: 9 - 47 días).

La vida media de eliminación del mayor metabolito, es igual o mayor que la droga madre.

En pacientes con arritmias cardíacas a los que se les administró una terapia oral prolongada de Amiodarona clorhidrato (200 - 600 mg/día por 2 - 52 meses), la droga aparece eliminándose con un modelo bifásico, con una vida media de eliminación inicial de alrededor de 2,5 - 10 días y terminando con una vida media de eliminación de 53 días (rango: 26 - 107 días). La vida media de eliminación para el metabolito principal es de 57 - 61 días.

La vida media de eliminación de la droga aumenta en pacientes geriátricos a 47 días, en comparación con los 20 días en los pacientes jóvenes.

Para determinar el clearance de Amiodarona clorhidrato y su metabolito mayoritario se administraron dosis simples de 5 mg/kg, obteniéndose para la droga valores de clearance entre un rango de 90 - 158 mL/hora/kg y para el metabolito mayoritario valores con un rango entre 197 - 290 mL/hora/kg. Por otro lado en estudios clínicos realizados en pacientes con fibrilación ventricular o taquicardia ventricular a los que se les administró Amiodarona clorhidrato por vía IV por 2 a 7 días se lograron determinar valores de clearance de 220-440 mL/hora/kg .

El clearance de Amiodarona clorhidrato en pacientes geriátricos disminuye a aproximadamente 100 mL/hora/kg comparado con el clearance de aproximadamente 150 mL/hora/kg, obtenido en individuos jóvenes.

El metabolismo exacto de la Amiodarona clorhidrato aún no se ha dilucidado completamente, pero la droga aparece como extensamente metabolizado probablemente en el hígado y en el lumen intestinal y/o en mucosa

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg**

gastrointestinal. El mayor metabolito, N- desetilamiodarona, es formado por N-desetilación. Aunque no se ha podido establecer claramente, algunos estudios realizados en animales indican que el metabolito posee alguna actividad antiarrítmica.

Se ha detectado un segundo metabolito de la Amiodarona clorhidrato, el di -N-desetilamiodarona el cual ha sido identificado en animales después de una administración prolongada de la droga.

La excreción de Amiodarona clorhidrato y sus metabolitos aún no se encuentra claramente establecida. Después de la administración oral o IV, Amiodarona clorhidrato se excreta casi totalmente como droga inalterada y como N-desetilamiodarona, presumiblemente por eliminación vía biliar. A su vez algunos datos sugieren que Amiodarona clorhidrato sufre algún grado de circulación enterohepática. La excreción renal de Amiodarona clorhidrato y N-desetilamiodarona aparece como insignificante.

6.3 Interacciones con otros fármacos.**Glucósidos cardiotónicos.**

La administración concomitante de Amiodarona clorhidrato y digoxina produce un aumento de la concentración sérica de digoxina y con ello aumenta la toxicidad por digoxina. La concentración sérica de digoxina generalmente aumenta en un 70 - 100 % en los adultos, pero diversos factores varían la magnitud del aumento. Los datos existentes muestran que la magnitud del aumento es mayor en niños que en adultos

La Amiodarona clorhidrato induce el aumento de la digoxina dentro del 1º y 7º día de iniciada la terapia conjunta y progresa en forma gradual cada semana. El mecanismo exacto de la interacción es complejo pero las pruebas indican que Amiodarona clorhidrato disminuye el clearance renal y no renal de digoxina. También se piensa que Amiodarona clorhidrato aumenta la biodisponibilidad de digoxina y que desplaza a la digoxina de sus sitios de unión tisulares. Si se hace necesario iniciar el tratamiento de Amiodarona clorhidrato se debe evaluar si el paciente puede continuar con la terapia de los glucósidos, en caso que fuese necesario continuar con dicha terapia, se debe tener presente que en un principio la dosis de digoxina debe disminuirse, incluso hasta en un 50 %. En la terapia concomitante se debe controlar en forma permanente la posible aparición de efectos tóxicos de los glucósidos cardiotónicos.

Agentes antiarrítmicos

El uso concomitante de Amiodarona clorhidrato con otros agentes antiarrítmicos es útil en aquellas arritmias que ponen en peligro la vida del paciente y que no responden a la terapia única con Amiodarona clorhidrato. Al utilizar una terapia asociada debe tenerse precaución con los posibles efectos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg**

secundarios en especial con las alteraciones en la conducción y la exacerbación de las taquicardias.

En pacientes que reciben Amiodarona clorhidrato la dosis inicial de los otros agentes antiarrítmicos debe reducirse en un 50 % de la dosis usualmente recomendada.

Procainamida

El uso concomitante de Amiodarona clorhidrato y procainamida da como resultado un aumento en el plasma de la concentración de procainamida y N-acetilprocainamida (NAPA) y la subsecuente toxicidad. El mecanismo exacto no se conoce pero se supone que Amiodarona clorhidrato disminuye el clearance renal de procainamida y NAPA y/o inhibe el metabolismo hepático de procainamida. Por tanto en caso de tener que usar ambas drogas en conjunto se recomienda reducir la dosis de procaína en un 20 - 33 % o bien discontinuarla.

Quinidina.

La concentración sérica de quinidina puede aumentar si se inicia una terapia conjunta con Amiodarona clorhidrato. El mecanismo de la interacción no se encuentra muy claro, pero se piensa que Amiodarona clorhidrato puede inhibir el clearance hepático o disminuir el clearance renal de quinidina y/o desplazar quinidina de los tejidos y/o de los sitios de unión a proteínas.

La terapia combinada puede causar prolongación de la onda QT, predisposición a los pacientes a tener taquicardias ventriculares atípicas.

Se recomienda reducir la dosis de quinidina en un 33 - 50 % cuando se debe utilizar terapia conjunta con Amiodarona clorhidrato.

Lidocaína.

Al administrar en pacientes en conjunto Amiodarona clorhidrato con lidocaína para anestesia local se observa la aparición de bradicardia sinusal.

Otras drogas cardiovasculares.

Debe usarse con precaución Amiodarona clorhidrato en pacientes que reciben agentes bloqueadores de calcio y agentes bloqueadores β - adrenérgicos, dado la posible potenciación de la bradicardia sinusal y bloqueo AV.

Anticoagulantes.

En la mayoría de los pacientes tratados con Amiodarona clorhidrato y algún agente anticoagulante se observa un aumento del tiempo de protombina, lo que puede causar hemorragias que pueden llegar a ser fatales.

El aumento en el tiempo de protombina empieza generalmente entre los 3-4 días después de iniciada la terapia. Por otro lado, debido a la lenta velocidad de eliminación de la Amiodarona clorhidrato los valores del tiempo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg**

de protombina no vuelven a sus valores normales hasta 1 - 4 mes después de terminada la terapia con Amiodarona clorhidrato. En los pacientes que reciben esta terapia concomitante se recomienda reducir la dosis del anticoagulante en un 33 - 50 %.

Fenitoína.

La administración en conjunto produce un aumento en la concentración sérica de fenitoína con la subsecuente aparición de toxicidad causada por fenitoína que incluye nistagmo y ataxia en un número limitado de pacientes. El aumento de la fenitoína aparece dentro de las 3 - 4 semanas de iniciada la terapia con Amiodarona clorhidrato. El mecanismo exacto no se ha determinado pero se cree que Amiodarona clorhidrato inhibe el metabolismo hepático de la fenitoína. Los pacientes que reciben fenitoína deben ser monitoreados para evitar la aparición de signos de toxicidad

7.- INFORMACION PARA SU PRESCRIPCION.**7.1 Precauciones y Advertencias**

Amiodarona clorhidrato presenta una elevada toxicidad y causa efectos tóxicos que pueden llegar a ser potencialmente fatales, especialmente a nivel pulmonar. Por sus propiedades farmacocinéticas, por lo difícil que resulta obtener la dosificación adecuada y por sus efectos adversos severos que deben ser constantemente controlados, Amiodarona clorhidrato debe ser administrado sólo por personal con experiencia en el tratamiento de arritmias y con el suficiente conocimiento de los riesgos - beneficios que se encuentran asociados a la terapia con Amiodarona clorhidrato.

El uso de Amiodarona clorhidrato presenta sus riesgos por tanto sólo se reserva su uso principalmente para el tratamiento de las arritmias ventriculares que ponen en riesgo la vida del paciente. Por la naturaleza de estas arritmias, por el tiempo que demora Amiodarona clorhidrato en ejercer su efecto, dado el riesgo de aparición de efectos arrítmicos y la capacidad de interacción con otras drogas administradas al paciente es que se recomienda efectuar la dosis de carga en el hospital para poder así lograr un mejor monitoreo del paciente en esta etapa de la terapia. Con estas precauciones se puede disminuir el riesgo de aparición de taquicardia ventricular o fibrilación. Por otro lado, el ajuste de la dosis se dificulta por lo variable que es la absorción y la eliminación de Amiodarona clorhidrato. Se debe tener presente que mientras dura el ajuste de dosis el paciente se encuentra en riesgo constante de ahí la necesidad de monitorear permanentemente el nivel de Amiodarona clorhidrato en el plasma.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg**

La aparición de toxicidad pulmonar puede ser potencialmente fatal, de ahí la necesidad de realizar los estudios correspondientes que verifiquen la función pulmonar, incluidas la capacidad de difusión antes de iniciar la terapia. Se deben realizar además en forma periódica radiografías de control.

Amiodarona clorhidrato debe ser usado con precaución en todos aquellos pacientes en los que existe alguna enfermedad pulmonar, dentro las cuales se incluye enfermedad obstructiva o alguna disfunción que reduce la capacidad pulmonar. La posibilidad de aparición de toxicidad inducida por Amiodarona clorhidrato se debe tener presente en todo paciente en el que aparezca algún nuevo indicio de alteración en su función pulmonar.

Si aparece neumonitis por hipersensibilidad, debe iniciarse inmediatamente la terapia con corticoides y la terapia con Amiodarona clorhidrato debe discontinuarse.

Si existe evidencia de neumonitis intersticial, la dosis de Amiodarona clorhidrato debe ser reducida.

Dado que Amiodarona clorhidrato altera la función de la tiroides deben realizarse pruebas de la función tiroidea antes y durante la terapia con Amiodarona clorhidrato para detectar cualquier alteración de la función tiroidea, especialmente en pacientes geriátricos y pacientes con alguna alteración de base en la tiroides.

Amiodarona clorhidrato causa aumento de la concentración sérica de enzimas hepáticas y puede causar en algunos casos daño hepático, por tanto deben realizarse monitoreos de las concentraciones enzimáticas a intervalos regulares en aquellos pacientes que reciben terapia con Amiodarona clorhidrato, especialmente en pacientes que reciben dosis elevadas. En el momento en que la concentración de las enzimas hepáticas aumentan tres veces a la concentración determinada antes de iniciar el tratamiento con Amiodarona clorhidrato o bien aparece algún indicio de hepatomegalia se debe disminuir la dosis administrada y en algunos casos extremos debe discontinuarse el tratamiento.

Por sus efectos a nivel ocular se recomienda realizar un estudio previo ocular antes de iniciar la terapia con Amiodarona clorhidrato. No es necesario realizar exámenes oculares de rutina pero si llega a aparecer alguna alteración en la vista como podría ser vista nublada, sequedad ocular se recomienda realizar algún examen oftalmológico de rutina para verificar si existe alguna relación con la terapia de Amiodarona clorhidrato.

Se recomienda utilizar agentes bloqueadores solares en aquellas personas que deben exponerse en forma constante a la luz solar para evitar en alguna medida el efecto de fototoxicidad que se produce con la Amiodarona clorhidrato.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg**

En general, los antiarrítmicos incluidos la Amiodarona clorhidrato, son menos efectivos y/o más arritmogénicos en pacientes que presentan hipocalcemia o hipomagnesemia, de ahí que se hace necesario realizar una evaluación previa de los niveles de potasio y magnesio antes de iniciarse la terapia y en caso de detectarse una deficiencia de potasio y/o magnesio, debe primero corregirse estas deficiencias antes de iniciar la terapia con Amiodarona clorhidrato. En pacientes que presentan diarrea severa y prolongada y en aquellos que reciben en forma concomitante diuréticos se debe tener especial cuidado en el balance electrolítico y ácido - base.

7.2 Contraindicaciones

Amiodarona clorhidrato se encuentra contraindicado en pacientes con shock cardiogénico, en pacientes con disfunción nódulo sinusal severa que conlleva a una bradicardia sinusal, en pacientes con bloqueo AV secundario o terciario y en pacientes con episodios de bradicardia que causan síncope, a excepción si se usa en forma concomitante un marcapaso artificial. Amiodarona clorhidrato también se encuentra contraindicado en pacientes que presentan hipersensibilidad a la droga.

7.3 Uso en embarazo y lactancia.**Embarazo:**

~~En los estudios de reproducción realizados en un grupo de ratas a las que se les administraron dosis de 200 mg/kg /día de Amiodarona clorhidrato (dosis que es alrededor de 18 veces mayor que la dosis máxima de mantención recomendada en adultos) y en un grupo de ratones a los que se les administraron dosis de 5 mg/kg/día fue posible observar efectos embriotóxicos dentro de los cuales se incluían la reabsorción fetal y el retardo en el crecimiento.~~

~~Por otro lado dosis por sobre los 100 mg/kg/día (alrededor de 9 veces la dosis máxima de mantención recomendada en adultos) no produjo ningún efecto embriotóxico en un segundo grupo de ratones ni tampoco en un grupo de conejos.~~

~~En estudios reproductivos realizados en conejos a los cuales se les administra Amiodarona clorhidrato por vía IV en dosis de 5, 10 o 25 mg/kg (aproximadamente 0,1, 0,3 y 0,7 veces la dosis máxima de mantención recomendada en humanos), se produjo muerte materna en todos los grupos, incluidos los grupos de controles. La embriotoxicidad se manifiesta con algunos casos de pérdida abrupta del feto y un aumento en la reabsorción fetal con la consecuente disminución en el peso de la camada, lo que ocurre en dosis por sobre 10 mg/kg. No se observaron evidencias de embriotoxicidad a las dosis de 5 mg/kg y no se encontraron indicios de teratogenicidad en ninguna de las dosis testeadas.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg

~~En estudios teratológicos en los cuales Amiodarona clorhidrato fue administrada por infusión IV en ratas a dosis de 25, 50 o 100 mg/kg diarios (aproximadamente 0,4, 0,7 y 1,4 veces la dosis máxima recomendada en humanos, en base a la superficie corporal, respectivamente), fue posible observar toxicidad materna en el grupo que recibió la dosis de 100 mg/kg/día. Esta toxicidad se evidencia por una reducción de peso ganado en relación al consumo de comida. Este grupo también mostró signos de embriotoxicidad lo que se evidencia por un aumento de la reabsorción fetal, una disminución de la talla, disminución del peso corporal, cambios en los niveles de osificación del esternón y metacarpo.~~

~~Amiodarona clorhidrato y posiblemente la N-desetilamiodarona atraviesa la placenta de ahí que en algunos casos se puede observar prolongación de la onda QT y bradicardia sinusal transitoria en algunos neonatos de algunas mujeres embarazadas a las que se les administró Amiodarona clorhidrato durante el segundo y/o tercer trimestre del embarazo.~~

~~Aún no existen suficientes evidencias, pero se cree que Amiodarona clorhidrato puede potenciar algún efecto de alteración en la función tiroidea fetal. También se ha observado en un grupo de mujeres embarazadas que recibieron Amiodarona clorhidrato durante el embarazo, la aparición de bocio congénito/ hipertiroidismo y hipotiroidismo en un número limitado de neonatos.~~

~~Por todos estos antecedentes Amiodarona clorhidrato debe ser utilizada en mujeres embarazadas sólo cuando el beneficio sea superior al riesgo que existe para el feto. Si Amiodarona clorhidrato debe ser administrada a mujeres embarazadas o bien se produce embarazo en el momento de estar recibiendo una terapia con Amiodarona clorhidrato debe avisarse al paciente el posible riesgo para el feto.~~

~~La eliminación de Amiodarona clorhidrato desde el cuerpo humano es lenta y este punto debe ser considerado en aquellas mujeres con un potencial de maternidad para evitar cualquier embarazo durante un periodo posterior a finalizada la terapia con Amiodarona clorhidrato.~~

Lactancia:

~~Amiodarona clorhidrato y en menor grado N-desetilamiodarona se distribuye en la leche materna en concentraciones substancialmente mayores que la concentración plasmática materna.~~

~~Se pudo observar que en ratas que amamantaban a sus crías y que a su vez recibieron tratamiento con Amiodarona clorhidrato se produjo una menor sobrevida y una reducción en el peso de las crías.~~

~~Debido a que las mujeres que están amamantando y paralelamente reciben dosis de Amiodarona exponen a sus infantes a concentraciones mayores de la droga y de su metabolito, es recomendable discontinuar la lactancia durante la~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg

~~terapia. También se debe tener presente la velocidad de eliminación muy lenta de la Amiodarona clorhidrato para reiniciar la lactancia.~~

7.4 ~~Uso en pediatría:~~

~~La seguridad y eficacia de Amiodarona clorhidrato en niños aún no se ha establecido. Los datos existentes sugieren que la droga debe ser usada en forma cuidadosa en los niños para el tratamiento de las taquicardias supraventricular refractaria o taquicardias ventriculares.~~

Reproducción/embarazo

Ferilidad: los estudios realizados en ratas macho y hembra con dosis 8 veces superiores a la dosis máxima de mantenimiento recomendada en humanos indicaron que la amiodarona disminuye la fertilidad.

Embarazo:

La amiodarona atraviesa la placenta; las concentraciones plasmáticas de amiodarona y desmetilamiodarona en el neonato son el 10 y el 25% de las concentraciones plasmáticas maternas, respectivamente. Aunque no se han realizado estudios en humanos, se ha descrito una ausencia de efectos adversos cuando la amiodarona puede producir daños en el feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Los posibles efectos secundarios en el neonato incluyen bradicardia y efectos en el estado tiroideo (se sabe que el iodo produce bocio fetal, hipotiroidismo y retraso mental). Existe un pequeño número de informes de bocio/hipotiroidismo e hipotiroidismo congénitos.

Los estudios en ratas y en una cepa de ratones a los que se les administraron, respectivamente, dosis 18 veces superiores y la mitad de la dosis máxima de mantenimiento recomendada en humanos, demostraron que la amiodarona es embriotóxica. La amiodarona no fue embriotóxica en una segunda cepa de ratones o en conejos a los que se le administraron dosis hasta 9 veces superiores a la dosis máxima de mantenimiento recomendada en humanos.

Lactancia

La amiodarona se excreta en la leche materna humana. El lactante recibe aproximadamente el 25% de la dosis materna. Se ha demostrado que la amiodarona produce una disminución de la viabilidad y del crecimiento de la descendencia cuando se utiliza en ratas lactantes. Debe advertirse a las madres que se pongan en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg

contacto con el médico antes de proceder a la lactancia, ya que no se recomienda su uso en madres lactantes.

Pediatría

No se han realizado estudios adecuados sobre la relación de la edad con los efectos de la amiodarona en la población pediátrica. No obstante, cuando se usa amiodarona simultáneamente con digoxina, se ha descrito que la interacción es más aguda en niños que en adultos. Además, el comienzo y la duración de la acción de la amiodarona pueden ser más cortos en pacientes pediátricos.

Geriatria

No se han realizado estudios adecuados sobre la relación de la edad con los efectos de la amiodarona en la población geriátrica. No obstante, los ancianos tienden a ser más sensibles a los efectos de las hormonas tiroideas y pueden además, por tanto ser mas sensibles a los efectos de la amiodarona sobre la función tiroidea. La vigilancia de la función tiroidea es particularmente importante en estos pacientes. Además, los ancianos pueden experimentar un aumento en la incidencia de ataxia y de otros efectos neurotóxicos.

Debe evaluarse la relación riesgo beneficio en las siguientes situaciones clínicas:

8.- REACCIONES ADVERSAS.

Amiodarona clorhidrato es una droga de elevada toxicidad especialmente a nivel pulmonar, pero a pesar de sus numerosos efectos adversos la droga es clínicamente importante.

Las reacciones adversas son comunes en casi todos los pacientes que reciben una terapia de Amiodarona clorhidrato. Al administrar una dosis de 400 mg o una cantidad mayor de Amiodarona clorhidrato diaria, las reacciones adversas ocurren en alrededor del 75 % de los pacientes y se requiere discontinuar la droga en alrededor del 5 - 20 % de los pacientes.

Los efectos adversos son normalmente reversibles después de una reducción en la dosis o bien al discontinuar la terapia, sin embargo estos persisten por algunas semanas o meses debido a la lenta eliminación de la droga.

Los efectos adversos más comunes que requieren discontinuar la terapia oral con Amiodarona clorhidrato son la infiltración o fibrosis pulmonar, taquicardia paroxística ventricular, falla cardíaca congestiva y elevación de la concentración sérica de las enzimas hepáticas.

La probabilidad de que aparezcan efectos adversos se aumenta después de 6 meses de terapia.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg****Efectos pulmonares.**

La toxicidad pulmonar, que es potencialmente fatal, es el efecto adverso que más se asocia a la administración oral de Amiodarona clorhidrato. La toxicidad pulmonar inducida por Amiodarona clorhidrato es producto de la aparición de neumonitis intersticial (alveolitis) o neumonitis por hipersensibilidad. La aparición de estos problemas ocurre en alrededor del 10 - 17 % de los pacientes con arritmias ventriculares que reciben terapia oral de Amiodarona clorhidrato en una dosis de alrededor de 400 mg diarios.

En un porcentaje mayor de pacientes se ha detectado la aparición de una disfunción anormal que generalmente cursa sin la aparición de síntomas. La toxicidad pulmonar que induce Amiodarona clorhidrato se detecta en alrededor del 10 % de los casos y puede llegar a ser de tal gravedad que puede causar la muerte del paciente.

El síntoma clínico que indica la aparición de neumonitis causada por Amiodarona clorhidrato es la aparición de una disnea progresiva y la aparición de tos. Se confirma la toxicidad pulmonar por los resultados que se obtienen de los exámenes radiográficos, de cintigrafía y los datos patológicos. El curso clínico de la toxicidad pulmonar es variable. Algunos síntomas que pueden indicar algún tipo de toxicidad serían disnea, tos sin flema, fiebre, escalofríos, dolor de pecho, fatiga, mialgia, miopatías, náuseas, anorexia, pérdida de peso. Pacientes que reciben Amiodarona clorhidrato por vía IV muestran síndrome de distress respiratorio en el 2 % de los casos, edema pulmonar en menos del 2 % de los pacientes y desorden pulmonar también en menos del 2 % de los pacientes.

Los estudios existentes muestran que la incidencia de estos efectos adversos aumenta con la duración de la terapia, la dosis total diaria utilizada, la edad del paciente y la dosis acumulativa Amiodarona clorhidrato. Aunque no existen datos concretos existen evidencias que pacientes con alguna enfermedad pulmonar preexistente pueden aumentar el riesgo de toxicidad pulmonar inducida por Amiodarona clorhidrato. El síndrome es usualmente reversible después de discontinuar la droga, pero la toxicidad pulmonar puede llegar a ser fatal en algunos pacientes.

La neumonitis por hipersensibilidad no parece encontrarse relacionado con la dosis y se caracteriza por una aparición en forma aguda de los síntomas. El mecanismo por el cual se produce esta neumonitis por hipersensibilidad incluye el posible rol de las inmunoglobulinas, la participación del complemento y citoquinas que también pueden influir en el desarrollo de la toxicidad pulmonar aunque aún quedan dudas por elucidar.

Efectos hepáticos.

Existen estudios que muestran que entre el 3 a 20 % de los pacientes han presentado alguna anomalía en la función hepática al recibir una terapia de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg**

Amiodarona clorhidrato, aunque en algunos estudios se han reportado una incidencia tan alta como la de un 40 a 55 %. Se han detectado desórdenes hepáticos no específicos en alrededor del 1 a 3 % de los pacientes.

Amiodarona clorhidrato induce la elevación de la concentración sérica de SGOT; SGPT y γ -glutamilttransferasa y la disminución de la concentración sérica de fosfatasas alcalinas. Estas alteraciones no van acompañadas de síntomas clínicos y generalmente los niveles vuelven a la normalidad al disminuir la dosis o al discontinuar la droga. En casos muy raros se produce daño hepático severo como hepatitis clínica, hepatitis coleastásica, necrosis hepatocelular y cirrosis, las cuales pueden llegar a ser fatales en algunos pacientes. Algunos signos y síntomas que indican hepatotoxicidad inducida por Amiodarona clorhidrato incluyen hepatomegalia, ascitis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, anorexia y pérdida de peso.

También se ha podido detectar hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia y aumento de los amonios sanguíneos.

La biopsia hepática realizada a un número limitado de pacientes con disfunción hepática inducida por Amiodarona clorhidrato reveló la existencia de cambios histológicos semejantes a los producidos en una hepatitis alcohólica o cirrosis.

Algunos cambios tisulares microscópicos incluyen la aparición de cuerpos de Mallory entre los hepatocitos, cambios en los depósitos de colágeno y/o fibrosis, destrucción del hepatocito y/o colangitis.

El mecanismo exacto en que la Amiodarona clorhidrato induce daño hepático aún no se ha determinado, aunque la evidencia sugiere que la droga es capaz de formar un complejo Amiodarona - fosfolípido en los lisosomas dando como resultado una fosfolipidosis.

La concentración sérica de enzimas hepáticas, debe ser monitoreada en los pacientes que reciben terapia con Amiodarona clorhidrato. La detección de una elevación en la concentración de enzimas o la aparición de hepatomegalia necesita una reducción de la dosis o bien discontinuar la droga.

Efectos arrítmicos.

Al igual que otros agentes antiarrítmicos, Amiodarona clorhidrato puede empeorar arritmias ya existentes o causar nuevas arritmias.

Este efecto asociado con la Amiodarona clorhidrato ocurre en aproximadamente entre el 2 % y 5 % de los pacientes e incluyen la progresión de la taquicardia ventricular a fibrilación ventricular, la mantención de la taquicardia ventricular, el aumento en la resistencia a la cardioversión, la aparición de fibrilación atrial, arritmia nodal y taquicardia ventricular atípica.

El efecto arrítmico aparece en menos porcentaje en la Amiodarona clorhidrato que con los otros agentes antiarrítmicos. El uso concomitante de glucósidos cardíacos y/o otros agentes antiarrítmicos aumenta el riesgo de la aparición de efectos arrítmicos durante la terapia con Amiodarona clorhidrato.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

REF: MT982826/18

REG. ISP N° F-6854/15

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg

Los datos existentes sugieren que la existencia de hipocalcemia aumenta el riesgo de la aparición de taquicardia ventricular atípica inducida por Amiodarona clorhidrato.

Efectos en el sistema nervioso.

Efectos sobre el sistema nervioso ocurren entre el 20% y el 40 % de los pacientes que reciben una terapia de Amiodarona clorhidrato por vía oral. Los efectos adversos se eliminan ya sea al disminuir la dosis o bien al discontinuar la droga.

En alrededor del 4 al 9 % de los pacientes presentan malestar general, fatiga, temblor y/o movimientos involuntarios, problemas de coordinación, caminata anormal y/o ataxia y parestesias.

En algunos pacientes aparecen efectos adversos como insomnio, alteración en el sueño, dolor de cabeza y disminución de la libido. En forma ocasional se detectan dificultad para escribir, inestabilidad postural, disminución en la facilidad de concentración, confusión, pérdida de memoria y cambios de carácter.

En forma ocasional se ha reportado neuropatía periférica y miopatía proximal. La neuropatía periférica inducida por Amiodarona clorhidrato es generalmente simétrica e involucra las cuatro extremidades. La deficiencia neurológica es generalmente más marcada en las extremidades inferiores que en las superiores. Dentro de los signos y síntomas que indican esta alteración se incluyen pérdida sensorial distal, ataxia sensorial, pérdida de la sensación de vibración, parestesias y/o disminución en los reflejos del tendón.

Las biopsias realizadas en los nervios de los pacientes con neuropatía periférica inducida por Amiodarona clorhidrato, muestran una completa pérdida de las fibras mielínicas largas, una marcada reducción de la mielina en las fibras cortas y los axones sin mielina. Por otro lado existen evidencias de cuerpos de inclusión lisosomal en las células de Schwann.

Al estudiar la velocidad de la conducción nerviosa se observa que ésta puede ser normal o puede disminuir.

El mecanismo por el cual se produce esta neuropatía periférica aún no se encuentra muy bien determinado, pero se sabe que involucra la formación de los complejos droga - fosfolípidos en las neuronas. Estas patologías son generalmente reversibles en forma lenta ya sea al disminuir la dosis usada o al discontinuar la droga.

Amiodarona clorhidrato también puede causar la aparición de temblor en un grado que es generalmente indistinguible y que es más prominente en un lado del cuerpo que en el otro. El uso de Amiodarona clorhidrato puede aumentar el temblor de alguna patología ya preexistente como lo es en el de la enfermedad de Parkinson, entre otras.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg

Efectos tiroideos.

Amiodarona clorhidrato puede alterar los test para medir la función tiroidea y también puede causar alguna alteración en la tiroides dado que Amiodarona clorhidrato es capaz de inhibir la conversión periférica de tiroxina (T_4) a triiodotironina (T_3) y con esto la concentración sérica de T_3 disminuye y la concentración sérica de T_4 aumenta, por tanto en pacientes con terapia con Amiodarona clorhidrato la función de la tiroides debe ser controlada en forma permanente.

Amiodarona clorhidrato es capaz de inducir hipotiroidismo en alrededor del 2 al 4 % de los pacientes que reciben la droga oral. La aparición de hipotiroidismo es más frecuente en mujeres y en pacientes con alguna historia previa de disfunción de la tiroides. Este hipotiroidismo se elimina al disminuir la dosis o discontinuar la terapia.

Por los antecedentes de que se disponen las drogas tiroides deben administrarse con extrema precaución en los pacientes con angina pectoris o enfermedad cardiovascular. Si por alguna razón se determina que aparece algún empeoramiento de la enfermedad cardiovascular, la dosis del agente tiroideo debe ser reducida o bien discontinuada.

El hipertiroidismo inducido por Amiodarona clorhidrato ocurre en aproximadamente el 2 % de los pacientes que reciben terapia oral y en este caso se hace necesario discontinuar la terapia con Amiodarona clorhidrato. Las manifestaciones clínicas que indican la aparición de un hipertiroidismo inducido por Amiodarona clorhidrato incluyen la pérdida de peso, ansiedad, temblor. En caso de aparecer hipertiroidismo se hace necesario reducir o discontinuar la droga.

Efectos gastrointestinales.

Dentro de los principales efectos secundarios se encuentran la aparición de náuseas, vómitos, constipación y anorexia que según los datos experimentales aparecen en alrededor del 25 % de los pacientes, pero a pesar de este porcentaje en pocos casos se necesita suspender la terapia.

Los efectos gastrointestinales son más frecuentes durante la administración de dosis altas de Amiodarona clorhidrato y generalmente estos efectos se acaban ya sea reduciendo la dosis de Amiodarona clorhidrato o bien administrar la droga en dosis divididas y con las comidas.

En ocasiones raras se ha reportado en algunos pacientes dolor epigástrico, plenitud gástrica y diarrea.

Efectos oculares.

En algunos adultos que reciben una terapia prolongada de Amiodarona clorhidrato, se ha detectado después de 6 meses de tratamiento, microdepósitos corneales los que son detectados sólo por una examinación oftalmológica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg**

En alrededor del 10 % de los pacientes que reciben la droga se producen alteraciones visuales que incluyen visión borrosa nocturna, fotofobia, sequedad ocular.

En forma ocasional se han reportado diplopía, nistagmo, neuritis isquémica óptica, neuropatía óptica, picazón en los ojos.

Generalmente los efectos oculares son mínimos y no requieren discontinuar la droga.

En raras ocasiones se ha observado la aparición de daño visual permanente y retinopatía, pero estas patologías no se pueden asociar con la terapia de Amiodarona clorhidrato, pero igual es necesario realizar una evaluación adicional en terapias más prolongadas en el tiempo.

El desarrollo de depósitos corneales inducidos por Amiodarona clorhidrato parece estar relacionado con la dosis y la duración de la terapia.

Los datos experimentales sugieren que los depósitos corneales se producen en forma más frecuente en aquellos pacientes que reciben dosis entre 400 y 1400 mg por día, que en pacientes que reciben dosis entre 100 y 200 mg día.

La queratopatía inducida por Amiodarona clorhidrato aparece ocurrir raramente en pacientes pediátricos, posiblemente por el exceso de secreción lagrimal y por una mayor circulación lagrimal en niños que en adultos.

Efectos dermatológicos.

Efectos adversos dermatológicos ocurre en alrededor del 15 % de los pacientes que reciben Amiodarona clorhidrato por vía oral.

El efecto adverso dermatológico más común es la fotosensibilidad que ocurre en alrededor del 10 % de los pacientes pero usualmente este efecto no requiere discontinuar la droga. La fotosensibilidad ocurre generalmente después de haber estado expuesto por un período prolongado en el tiempo expuesto a la luz solar. Esta fotosensibilidad se detecta por la aparición de una sensación de eritema.

Las reacciones de fotosensibilidad se mantienen incluso por hasta alrededor de 4 meses después de discontinuada o terminada la terapia con Amiodarona clorhidrato.

La reducción de la dosis puede aliviar en parte en algunos pacientes esta reacción de fotosensibilidad.

La incidencia en la aparición de la fotosensibilidad está relacionada con la dosis acumulada y con la duración de la terapia.

En menos del 1 % de los pacientes que reciben terapia oral con Amiodarona clorhidrato se han reportado rush y pérdida de cabello.

Efectos Cardiovasculares.

La aparición o el empeoramiento de las fallas cardíacas ocurre en alrededor del 3 % de los pacientes con terapia oral, a pesar que es normalmente difícil

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg**

distinguir entre una depresión en la función del ventrículo derecho espontánea o inducida por Amiodarona clorhidrato.

El efecto adverso más observado luego de la administración IV de Amiodarona clorhidrato es la hipotensión, que ocurre aproximadamente en el 16 % de los pacientes. En la administración vía oral de la droga este efecto no es muy común y aparece en menos del 1 % de los pacientes.

Efectos en la conducción cardíaca y en la función nódulo sinusal.

En forma rara Amiodarona clorhidrato induce prolongación de la onda QT. Además Amiodarona clorhidrato causa generalmente depresión de la función del nódulo sinusal. En el caso de los pacientes con bradicardia sinusal y enfermedad en el nódulo sinusal, la Amiodarona clorhidrato aumenta el riesgo de inducir arritmias bradicárdicas.

Efectos Hematológicos.

Anormalidades en la coagulación ocurre en alrededor del 1 al 3 % de los pacientes que reciben Amiodarona clorhidrato vía oral. Equimosis espontánea ocurre en menos del 1 % de los pacientes que reciben la droga. La trombocitopenia severa puede llevar a producir equimosis y petequias.

9.- RECOMENDACIÓN EN CASO DE SOBREDOSIFICACION

La dosis letal aguda de Amiodarona clorhidrato en humanos se desconoce. La dosis oral LD50 de la droga en ratas y perros es mayor a 3g/kg. También se ha podido observar que al administrar en perros una dosis simple por sobre los 3 g/kg de Amiodarona clorhidrato se produce en los perros emesis, temblor y paresias.

Por regla general una sobredosis de Amiodarona clorhidrato en humanos sólo se refleja por una extensión de sus efectos farmacológicos, incluidos la aparición de bradicardia sinusal y bloqueo cardíaco, hipotensión y prolongación de la onda QT. El efecto más común que se produce al administrar una sobredosis de Amiodarona clorhidrato pero por vía IV es la hipotensión y la aparición de shock cardiogénico, bradicardia, bloqueo AV y hepatotoxicidad.

Si se ingieren dosis mayores a 1 gramo de Amiodarona clorhidrato aparece como efecto adverso náuseas.

Después de una ingesta aguda de entre 2,6 y 8 gramos de Amiodarona clorhidrato en tres pacientes estudiados se observó la aparición de aleteo, bradicardia asintomática y prolongación de la onda QT entre el 1º y 3º día después de la ingesta aguda.

Se describe el caso de un adulto que encontrándose con un tratamiento de 200 mg de Amiodarona clorhidrato diario por una semana y que después en forma intencional ingiere 2,6 gramos de droga, se observa que después de las 6 horas de la ingestión no aparecen cambios en el ECG, pero al día siguiente

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg**

de la ingestión si se observa prolongación de la onda QT e inversión de la onda T.

En el caso de que ocurra una sobredosis de Amiodarona clorhidrato la detección de ésta generalmente involucra síntomas y suposiciones que derivan de observar ECG y de medir la presión sanguínea.

No existe un antídoto específico para tratar una intoxicación de Amiodarona clorhidrato.

Pero después de una reciente ingestión de Amiodarona clorhidrato se debe realizar un lavado gástrico y se debe inducir la emesis.

La administración de carbón activado después de la emesis y la realización de un lavado gástrico busca minimizar la absorción de Amiodarona clorhidrato. Por las características de eliminación lenta de Amiodarona clorhidrato, el monitoreo con ECG debe realizarse en forma constante por algunos días después de la ingesta aguda de Amiodarona clorhidrato. Para contrarrestar la bradicardia que se produce con una sobredosis de Amiodarona clorhidrato se recomienda administrar algún agonista β adrenérgico. Para contrarrestar el bloqueo AV el uso de un marcapaso se hace necesario. Un agente inotrópico o vasopresor (dopamina, norefedrina) debe administrarse si existen signos de hipotensión acompañados por signos de inadecuada perfusión tisular.

La realización de hemodiálisis o diálisis peritoneal no es útil para aumentar la eliminación de Amiodarona clorhidrato o N-desetilamiodarona en el caso de una sobredosis aguda.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad.

No existe evidencia de mutagenicidad inducida por Amiodarona clorhidrato en el test in vitro microbiológico. Tampoco se tiene evidencia alguna de que Amiodarona clorhidrato induzca alguna mutagenicidad ni en los micronúcleos ni en test lisogénico.

Los estudios realizados en ratas a las que se les administró por largo tiempo Amiodarona clorhidrato mostraron que existe una relación entre dosis y aumento en la aparición de tumores tiroideos (adenoma folicular y/o carcinoma). Se produce un aumento en la aparición de los tumores con dosis que se encuentran por debajo de los 5 mg/kg diario de Amiodarona clorhidrato.

Estudios de reproducción realizados en ratas machos y ratas hembras a los que se les administró Amiodarona clorhidrato en una dosis de 90 mg/kg diarios (dosis que es 8 veces mayor a la dosis máxima recomendada para mantención en adultos humanos) muestran que existen evidencias de que Amiodarona clorhidrato causa una disminución en la fertilidad, esto seguramente porque Amiodarona clorhidrato y N-desetilamiodarona se distribuye en altas concentraciones en testículos y semen humano.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMIODARONA CLORHIDRATO COMPRIMIDOS 200 mg

10.- BIBLIOGRAFIA

AHFS DRUGS INFORMATION, Published by American Society of Hospital Pharmacists, American Society of Hospital Pharmacists Inc., USA, 1996.

THE MERCK INDEX, Susan Budavari, Ed., 12 ed., Merck & CO. Inc., New Jersey, USA, 1996.

Martindale. "The Complete Drug Reference". Published by Pharmaceutical Press, 36th Edition, 2009.

GOODMAN Y GILMAN, Las bases farmacológicas de la terapéutica. 8 ed. Editorial Médica Panamericana S.A., México, 1993.

Hondeghem L, Roden D. Antiarrítmicos. En: Katzung B, ed. Farmacología básica y clínica. 7 ed. México DF: Editorial El Manual Moderno; 1998. pp. 273

