

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trangorex 150 mg/3ml solución inyectable.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 3 ml contiene 150 mg de amiodarona clorhidrato.

Excipiente con efecto conocido: alcohol bencílico 60 mg por ampolla (20 mg/ml).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

La solución inyectable es un líquido de color amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Tratamiento de ataque o inicial, son posibles dos alternativas:

Perfusión intravenosa

- *Dosis inicial o de ataque*: la dosis habitual es de 5 mg/kg de peso administrada en 250 ml de dextrosa al 5 % exclusivamente, administrado en un periodo de 20 minutos a 2 horas. La perfusión puede repetirse de 2 a 3 veces en 24 horas. Se debe ajustar la velocidad de perfusión según la respuesta clínica.
- La acción se manifiesta desde los primeros minutos y va disminuyendo paulatinamente, por lo que debe instaurarse una perfusión de mantenimiento.
- *Dosis de mantenimiento*: de 10 a 20 mg/kg de peso / 24 horas (generalmente de 600 a 800 mg/24 horas, límite 1.200 mg/24 horas) en 250 ml de dextrosa al 5% durante varios días. Tomar el relevo de la administración oral desde el primer día de perfusión.

Inyección intravenosa (ver sección 4.4)

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

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

Población pediátrica

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

Debido a la presencia de alcohol bencílico, la administración intravenosa de amiodarona está contraindicada en neonatos (menores de un mes de edad) y niños de hasta 3 años de edad.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad conocida al yodo, amiodarona o a alguno de los excipientes.
- Bradicardia sinusal, bloqueo sino-auricular, enfermedad del nódulo sinusal (riesgo de paro sinusal), trastorno de la conducción auriculo-ventricular grave, a menos de que un marcapasos sea implementado.
- Trastornos de la conducción bi- o trifasciculares, excepto en los pacientes a los que se les haya implantado un marcapasos o pacientes con un marcapasos electrosistólico que se encuentren en la unidad de cuidados intensivos.
- Colapso circulatorio, hipotensión arterial grave.
- Disfunción tiroidea.
- Asociación con fármacos que puedan inducir “torsade de pointes” (ver sección 4.5).
- Embarazo: excepto en circunstancias excepcionales (ver sección 4.6).
- Lactancia (ver sección 4.6).
- La administración IV está contraindicada en caso de hipotensión, insuficiencia respiratoria grave, miocardiopatía o insuficiencia cardíaca (posible empeoramiento).
- Debido a la presencia de alcohol bencílico, la administración intravenosa de amiodarona está contraindicada en neonatos y niños de hasta 3 años de edad.

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Ver también sección 4.3.

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

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

La dosificación es de aproximadamente de 5 mg/kg de masa corporal. Excepto en resucitación cardiopulmonar en el tratamiento de fibrilación ventricular resistente a la desfibrilación, la amiodarona debe inyectarse en un tiempo mínimo de 3 minutos y no debe ser administrada una segunda inyección

intravenosa antes de que pasen 15 minutos tras la primera inyección, aunque solamente se haya administrado una única ampolla (riesgo de colapso irreversible).

No se deben mezclar otras preparaciones en la misma jeringa. No administrar otras preparaciones en la misma línea. Si el tratamiento debe prolongarse, este debe realizarse mediante perfusión intravenosa (ver sección 4.2).

Trastornos cardiacos:

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

Bradicardia grave (ver sección 4.5):

Se han observado casos graves de bradicardia y bloqueo 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.

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

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

Los pacientes que reciban estos medicamentos para la hepatitis C con amiodarona, con o sin otros medicamentos que disminuyan la frecuencia cardiaca, deben ser advertidos acerca de los síntomas de bradicardia y bloqueo cardiaco y deben ser aconsejados para que busquen consejo médico urgente si los experimentan.

Trastornos pulmonares:

- El inicio de disnea o tos no productiva puede estar relacionado con toxicidad pulmonar como neumonitis intersticial.
- En muy raras ocasiones se han notificado casos de neumonitis intersticial con amiodarona intravenosa. - En pacientes que desarrollan disnea de esfuerzo aislada o asociada con un deterioro general del estado de salud (fatiga, pérdida de peso, fiebre), se debe realizar una radiografía de tórax. Se debe re-evaluar el tratamiento con amiodarona dado que la neumonitis intersticial es generalmente reversible después de la retirada temprana de amiodarona (los signos clínicos suelen resolverse en 3 ó 4 semanas, seguido de una lenta mejoría radiológica y de la función pulmonar en varios meses., debiéndose considerar una terapia con corticosteroides (ver sección 4.8).

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

Trastornos hepáticos (ver sección 4.8):

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

Trastornos oculares (ver sección 4.8):

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

Reacciones bullosas graves:

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

Interacciones farmacológicas (ver sección 4.5):

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

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

Para evitar reacciones en el lugar de inyección, amiodarona IV deberá, siempre que sea posible, administrarse por una vía venosa central (ver sección 4.8).

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

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

- Población pediátrica: no se ha establecido la seguridad y eficacia de amiodarona en pacientes pediátricos. Por este motivo, no se recomienda el uso de amiodarona en estos pacientes. Amiodarona inyectable contiene alcohol bencílico (20 mg/ml) (ver sección 2). El alcohol bencílico podría provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilácticas en niños menores de 3 años de edad. Se

han notificado casos de “síndrome de respiración jadeante” mortales en neonatos tras la administración intravenosa de soluciones que contienen este conservante. Los síntomas incluyen un inicio destacado del síndrome de respiración jadeante, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular.

- **Anestesia:** antes de una intervención quirúrgica, debe advertirse al anestesista que el paciente está tomando amiodarona (ver sección 4.5).
- **Monitorización:** Durante el tratamiento es necesario monitorizar los niveles de potasio sérico y transaminasas (ver sección 4.4).
- **Trastornos electrolíticos:** La hipokaliemia puede modificar los efectos de la amiodarona e incrementar la prolongación del intervalo QT y el riesgo de torsades de pointes. Debe corregirse el déficit de potasio sérico antes de iniciar un tratamiento con amiodarona.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento no se debe administrar a niños prematuros ni recién nacidos porque contiene alcohol bencílico.

Puede provocar reacciones tóxicas y reacciones anafilactoides en niños menores de 3 años de edad.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

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

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

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

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

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

- *Medicamentos que prolongan el intervalo QT:*

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

Deben evitarse las fluoroquinolonas en pacientes en tratamiento con amiodarona.

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

No se recomienda el tratamiento con los siguientes fármacos:

- El uso de amiodarona con otros antiarrítmicos o fármacos con potencial arritmogénico (fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, terfenadina) puede incrementar la incidencia de arritmias cardíacas y debe evitarse.
 - Beta-bloqueantes e inhibidores de los canales de calcio que disminuyen la frecuencia cardíaca (verapamilo, diltiazem): posibilidad de trastornos del automatismo (bradicardia excesiva) y de la conducción.
 - No se recomienda la administración conjunta de amiodarona con sofosbuvir sólo o en combinación con otros antivirales de acción directa VHC (como daclatasvir, simeprevir, o ledipasvir) debido a que puede conducir a bradicardia sintomática grave. Se desconoce el mecanismo para esta bradicardia.
- Si no se puede evitar la administración conjunta, se recomienda monitorización cardíaca (ver sección 4.4).

- **Agentes que pueden inducir hipopotasemia**

No se recomienda la terapia combinada con los siguientes medicamentos.

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

Asociaciones con amiodarona que deben usarse con precaución:

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

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

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

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

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

EFFECTOS DE TRANGOREX SOBRE OTROS MEDICAMENTOS

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

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

- **Sustratos Gp-P**

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

- **Digitálicos:**

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

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

- Dabigatran:

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

- **Sustratos del CYP2C9**

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

- Warfarina:

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

- Fenitoína:

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

- **Sustratos del CYP2D6**

- Flecainida:

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

- **Sustratos de CYP P 450 3A4:**

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

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

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

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

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

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

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

EFFECTOS DE OTROS PRODUCTOS SOBRE TRANGOREX

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

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

4.6.1 Embarazo

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

4.6.2 Lactancia

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

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

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- Frecuencia no conocida:
 - neutropenia.
 - agranulocitosis.

Trastornos cardiacos:

- Frecuentes: bradicardia, generalmente moderada.
- Muy raras:
 - bradicardia acusada, paro sinusal requiriéndose la interrupción de amiodarona, especialmente en pacientes con disfunción del nodo sinusal y / o pacientes de edad avanzada.
 - se han detectado episodios de inicio o empeoramiento de las arritmias, seguidas en algunos casos de parada cardíaca (ver sección 4.4 y 4.5).
- Frecuencia no conocida:

- torsades de pointes (ver secciones 4.4 y 5.2).

Trastornos endocrinos:

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

Trastornos oculares:

- Frecuencia no conocida: neuropatía/neuritis óptica que puede progresar a ceguera (ver sección 4.4).

Trastornos gastrointestinales:

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

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

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

Trastornos hepatobiliares:

- Muy raras:
 - elevación aislada y a menudo moderada de las transaminasas en suero (de 1,5 a 3 veces de los valores de referencia) al inicio de la terapia. Éstas pueden volver a la normalidad con una reducción de la dosis e incluso espontáneamente.
 - trastornos hepáticos agudos con elevación de transaminasas séricas y/o ictericia, incluyendo insuficiencia hepática, algunas veces con desenlace mortal (ver sección 4.4).

Trastornos del sistema inmunológico:

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- Frecuencia no conocida: dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso central:

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

Trastornos psiquiátricos:

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

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

- Frecuencia no conocida: disminución de la libido.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

- Muy raras:
 - pneumonitis intersticial o fibrosis, en ocasiones mortales (ver sección 4.4),
 - complicaciones respiratorias graves (síndrome de sufrimiento respiratorio agudo del adulto), algunas veces mortal (ver sección 4.4 y 4.5),
 - broncoespasmo y/o apnea en caso de insuficiencia respiratoria grave, principalmente en pacientes asmáticos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

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

Trastornos vasculares:

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

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 hay información disponible acerca de la sobredosificación con amiodarona intravenosa.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Propiedades anti-isquémicas:

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

Propiedades antiarrítmicas:

- Prolonga la duración del potencial de acción de la fibra cardíaca debido principalmente a una disminución del potasio actual (clase III de Vaughan Williams). Esta prolongación no se relaciona con la frecuencia cardíaca.
- Efecto bradicardizante por disminución del automatismo sinusal. Este efecto no es antagonizado por la atropina.
- Antagonista adrenérgico α y β , no competitivo.

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

Otras propiedades:

- Reducción de la contractilidad cardiaca principalmente tras inyección intravenosa.

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

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

En el estudio ALIVE, 347 pacientes con fibrilación ventricular que persiste a 3 intentos de desfibrilación y epinefrina, y a un intento de desfibrilación posterior, o con fibrilación ventricular recurrente tras un intento de desfibrilación eléctrica con éxito, se asignaron aleatoriamente para recibir amiodarona (5 mg por kilogramo de peso estimado, diluido en 30 ml de dextrosa al 5 %) y lidocaína simulando placebo, o lidocaína (1,5 mg por kilogramo a una concentración de 10 mg por mililitro) y amiodarona simulando placebo conteniendo el mismo disolvente (polisorbato 80). De los 347 pacientes reclutados, la amiodarona aumentó significativamente la posibilidad de resucitación y admisión en el hospital: 22,8% en el grupo amiodarona (41 pacientes de 180) y 12% en el grupo de la lidocaína (2 pacientes de 167), $p = 0,009$. Después del ajuste por otros factores que pueden influir en la probabilidad de supervivencia, el *odds ratio* ajustado para la supervivencia en el momento del ingreso hospitalario en pacientes que recibieron amiodarona comparado con los que recibieron lidocaína fue de 2,49 (intervalo de confianza del 95%, 1,28 a 4,85; $p = 0,007$). No hubo diferencias entre los grupos tratamiento en la proporción de pacientes que necesitaron tratamiento por bradicardia con atropina o tratamiento vasopresor con dopamina o en las proporciones de pacientes que recibieron lidocaína en el grupo abierto. La proporción de pacientes en los que la asistolia ocurre tras los intentos de desfibrilación, después de la administración del medicamento inicial de estudio, fue significativamente mayor en el grupo que recibió lidocaína (28,9%) que en el grupo tratado con amiodarona (18,4%), $p = 0,04$.

Población pediátrica

No se ha realizado ningún estudio pediátrico controlado.

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

Oral:

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

Intravenoso:

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Amiodarona se metaboliza principalmente a través del CYP 3A4 y también a través del CYP P2C8.

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

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

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

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

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

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

Población pediátrica

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda

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

Toxicidad crónica/toxicidad subcrónica

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

Potencial mutagénico y carcinogénico

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cada ampolla contiene: alcohol bencílico, polisorbato 80, y agua para preparaciones inyectables.

6.2 Incompatibilidades

La utilización de equipo médico o productos sanitarios que contengan material plástico de tipo DEHP (di-2-etilexil ftalato) en presencia de amiodarona puede producir la dilución de DEHP. Con el fin de minimizar la exposición de los pacientes al DEHP, la dilución final de amiodarona para infusión debe administrarse preferiblemente con materiales que no contengan DEHP. Ver sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Las ampollas no se deben conservar a temperatura superior a 25°C.
Proteger de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ampolla de vidrio incoloro de tipo I.

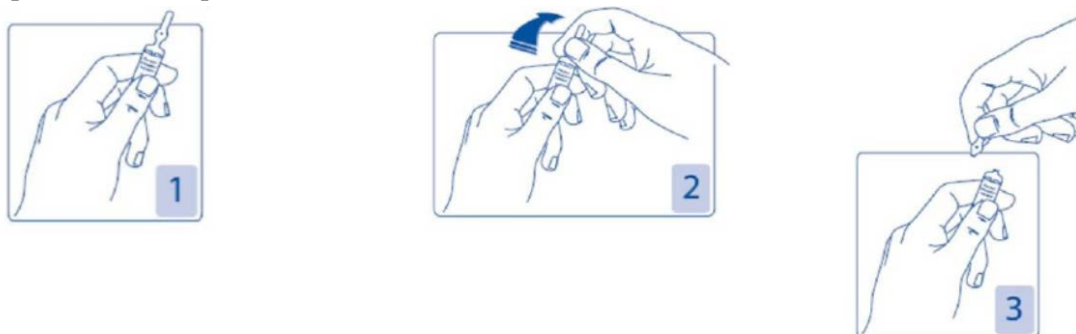
Envase normal: 6 ampollas.

Envase clínico: 120 ampollas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Apertura de la ampolla



Sujetar firmemente la ampolla, con el punto coloreado mirando hacia usted (Figura 1).

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

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

sanofi-aventis, S.A.

C/ Josep Pla 2

08019 Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

54723

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

02 abril 1980 / 02 junio 2004

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

02/2016