



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **3701**

BUENOS AIRES, **06 JUL 2010**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-001675-03-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO LKM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **3701**

para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° 3701

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial AMIODARONA MARTIAN y nombre/s genérico/s AMIODARONA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIO LKM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3701

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-001675-03-4

DISPOSICIÓN N°:

3701


D. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°:

37 0 1

Nombre comercial: AMIODARONA MARTIAN

Nombre/s genérico/s: AMIODARONA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO 844/56 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES,
PLAZA 939/69 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, MONROE 1378 CIUDAD
AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: AMIODARONA MARTIAN

Clasificación ATC: CO1BDO1

Indicación/es autorizada/s : en el tratamiento de arritmias ventriculares recurrentes, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular hemodinamicamente inestable. Tratamiento de las arritmias graves citadas a continuación, cuando no respondan a otros antiarrítmicos: taquiarritmias asociadas al síndrome de Wolf-Parkinson-white prevención de la recidiva de



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

fibrilación auricular y flutter auricular. Tipos de taquiarritmias paroxísticas incluyendo: taquicardia supraventricular, nodal y ventricular, fibrilación ventricular.

Concentración/es: 200 MG de AMIODARONA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMIODARONA CLORHIDRATO 200 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.70 MG, POVIDONA 10.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 89.30 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 50.00 MG, ALMIDON GLICOLATO 25.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 500, 1000, siendo estas tres últimas de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 500, 1000, siendo estas tres últimas de uso hospitalario

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE, AL ABRIGO DE LA LUZ; desde: 15° C. hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

3701

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

3701


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



AMIODARONA MARTIAN
AMIODARONA
Comprimidos 200 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

8701

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Amiodarona Martian Comprimidos 200 mg

Componentes por unidad:

Amiodarona Clorhidrato	200,00 mg
Lactosa Monohidrato	50,00 mg
Celulosa Microcristalina	89,30 mg
Almidón Glicolato de Sodio	25,00 mg
Estearato de Magnesio	5,70 mg
Povidona	10,00 mg

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente y al abrigo de la luz.

PRESENTACIÓN

AMIODARONA MARTIAN 200 mg comprimidos en envases por 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 500 y 1000 comprimidos siendo estos tres últimos para uso hospitalario.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD

Certificado N°:

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.
Av. Córdoba 4694 (1414) Capital Federal
Dirección Técnica: Raúl González - Farmacéutico
Elaborado en: Virgilio 844 - Cap. Fed.
Plaza 939 - Cap. Fed.
Monroe 1378 - Cap. Fed.

Lote:

Vencimiento:

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta"

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

CODIGO ATC: C 01 B D 01

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.
Lic. MARIELA KAMPEL
APROBADA

Raúl González
Farmacéutico
M.N. N° 11 050
Director Técnico
Laboratorio Kampe! Martian S.A.



3701

AMIODARONA MARTIAN
AMIODARONA
Comprimidos 200 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Amiodarona Martian Comprimidos 200 mg

Componentes por unidad:

Amiodarona Clorhidrato	200,00 mg
Lactosa Monohidrato	50,00 mg
Celulosa Microcristalina	89,30 mg
Almidón Glicolato de Sodio	25,00 mg
Estearato de Magnesio	5,70 mg
Povidona	10,00 mg

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente y al abrigo de la luz.

PRESENTACIÓN

AMIODARONA MARTIAN 200 mg comprimidos en envases por 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 500 y 1000 comprimidos siendo estos tres últimos para uso hospitalario.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD

Certificado N°:

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.
Av. Córdoba 4694 (1414) Capital Federal
Dirección Técnica: Raúl González - Farmacéutico
Elaborado en: Virgilio 844 - Cap. Fed.
Plaza 939 - Cap. Fed.
Monroe 1378 - Cap. Fed.

Lote:

Vencimiento:

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

CODIGO ATC: C 01 B D 01

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.
LIC. MARIELA KAMPEL
APODERADA

Raúl González
Farmacéutico
M.N. N° 11 050
Director Técnico
Laboratorio KampeL Martian S.A.

93
370

AMIODARONA MARTIAN
AMIODARONA
Comprimidos 200 mg

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA
Amiodarona Martian Comprimidos 200 mg

Componentes por unidad:

Amiodarona Clorhidrato	200,00 mg
Lactosa Monohidrato	50,00 mg
Celulosa Microcristalina	89,30 mg
Almidón Glicolato de Sodio	25,00 mg
Estearato de Magnesio	5,70 mg
Povidona	10,00 mg

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto adjunto

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente y al abrigo de la luz.

PRESENTACIÓN

AMIODARONA MARTIAN 200 mg comprimidos en envases por 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 500 y 1000 comprimidos siendo estos tres últimos para uso hospitalario.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.
Av. Córdoba 4694 (1414) Capital Federal
Dirección Técnica: Raúl González - Farmacéutico
Elaborado en: Virgilio 844 - Cap. Fed.
Plaza 939 - Cap. Fed.
Monroe 1378 - Cap. Fed.

Lote:

Vencimiento:

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta"

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

CODIGO ATC: C 01 B D 01

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.
LIC. MARIELA KAMPEL
APROBADA

Raúl González
Farmacéutico
M.N. N° 11 020
Dirección Técnica
Laboratorio Kampel Martian S.A.

**AMIODARONA MARTIAN
AMIODARONA
COMPRIMIDOS 200 mg**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA



3701

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Amiodarona Martian Comprimidos 200 mg

Componentes por unidad:

Amiodarona Clorhidrato	200,00 mg
Lactosa Monohidrato	50,00 mg
Celulosa Microcristalina	89,30 mg
Almidón Glicolato de Sodio	25,00 mg
Estearato de Magnesio	5,70 mg
Povidona	10,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiarrítmico de Clase III

INDICACIONES

Amiodarona está indicada en el tratamiento de arritmias ventriculares recurrentes, fibrilación ventricular recurrente, y taquicardia ventricular hemodinámicamente inestable.

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.

Como en el caso de otros antiarrítmicos, no existe evidencia de que el uso de Amiodarona afecte favorablemente la supervivencia. Debe ser utilizada únicamente por médicos familiarizados con el uso de todo tipo de tratamientos para las arritmias ventriculares con riesgo de vida, y que tengan acceso a monitoreo electrocardiográfico continuo tanto ambulatorio como hospitalario, y a técnicas electrocardiográficas. Debido a la naturaleza del riesgo de vida de las arritmias, las interacciones potenciales con terapias previas, y la exacerbación potencial de la arritmia, el inicio del tratamiento debe llevarse a cabo en una unidad hospitalaria.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Electrofisiología y mecanismo de acción

El efecto antiarrítmico de Amiodarona puede deberse a por lo menos dos propiedades principales: 1) prolongación de la duración del potencial de acción de la célula miocárdica y del período refractario y 2) inhibición α y β -adrenérgica no competitiva.

Amiodarona prolonga la duración del potencial de acción de todas las fibras cardíacas causando una mínima reducción de dV/dt (velocidad ascendente máxima del potencial de acción). El período refractario se prolonga en todos los tejidos cardíacos. Amiodarona incrementa el período refractario cardíaco sin influir en el potencial de membrana residual, excepto en células automáticas donde se reduce la pendiente del prepotencial, generalmente reduciendo la automaticidad. Estos efectos electrofisiológicos se reflejan en una disminución de la frecuencia sinusal del 15 al 20%, un aumento de los

Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martian S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.

APROBADO



3701

intervalos PR y QT de alrededor del 10%, el desarrollo de ondas U, y cambios en el contorno de la onda T. Estos cambios no requieren discontinuación de Amiodarona dado que son evidencia de su acción farmacológica, aunque Amiodarona puede causar bradicardia sinusal marcada o paro sinusal y bloqueo cardiaco. En raras ocasiones, la prolongación QT se ha asociado a un agravamiento de la arritmia.

Hemodinamia

En estudios en animales y después de la administración intravenosa en humanos, Amiodarona relaja el músculo liso vascular, reduce la resistencia vascular periférica, y aumenta levemente el índice cardíaco. Sin embargo después de una dosis oral, Amiodarona no produce cambios significativos en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), incluso en pacientes con FEVI disminuida. Luego de una administración intravenosa aguda en humanos, Amiodarona puede tener un leve efecto inotrópico negativo.

Farmacocinética

Luego de una administración oral en humanos, Amiodarona es absorbida en forma lenta y variable. La biodisponibilidad de Amiodarona es de aproximadamente un 50%, pero ha variado entre 35 y 65% en diversos estudios. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan luego de 3 a 7 horas de la administración de una dosis única. A pesar de esto, el inicio de la acción puede ocurrir en 2 a 3 días, pero más comúnmente toma de 1 a 3 semanas, incluso con dosis de carga. Las concentraciones plasmáticas con una administración crónica de 100 a 600 mg/día son aproximadamente proporcionales a la dosis, con un aumento de 0,5 mg/l por cada 100 mg diarios. Esto sin embargo incluye una variabilidad individual considerable. Los alimentos aumentan el grado de absorción de Amiodarona, disminuyendo el tiempo de la concentración plasmática pico (T_{máx}) en un 37%. El área bajo la curva (ABC) y la concentración plasmática máxima (C_{máx}) principales de Desetilamiodarona aumentaron en un 55% (58% a 101%) y un 32% (4% a 84%) respectivamente, pero no hubo cambios en el T_{máx} en presencia de alimentos.

Amiodarona tiene un volumen de distribución muy grande pero variable, promediando los 60 L/kg, debido a la acumulación en diferentes sitios, especialmente tejido adiposo y órganos altamente perfundidos, como el hígado, pulmón, y bazo. Se identificó un metabolito principal de Amiodarona, Desetilamiodarona (DEA) en el hombre; se acumula en mayor cantidad en casi todos los tejidos. No hay datos disponibles de la actividad de DEA en humanos, pero en animales, tiene efectos electrofisiológicos y antiarrítmicos significativos, en general similares a Amiodarona. El rol preciso y la contribución de DEA a la actividad antiarrítmica de la Amiodarona oral no se conocen con certeza. El desarrollo de efectos ventriculares de Clase III luego de una administración oral de Amiodarona en humanos se correlaciona más con la acumulación de DEA que con la acumulación de Amiodarona.

Amiodarona se elimina principalmente por metabolismo hepático y excreción biliar, y la excreción urinaria de Amiodarona y de DEA es insignificante. Amiodarona y DEA no son dialisables.

En estudios clínicos de 2 a 7 días, el Clearance de Amiodarona luego de una administración intravenosa en pacientes con VT y VF osciló entre 220 y 440 ml/h/kg. La edad, el sexo, la enfermedad renal y la cirrosis hepática no tienen efectos marcados en la disposición de Amiodarona o DEA. El daño renal no influye en la farmacocinética de Amiodarona. Luego de una dosis única de Amiodarona intravenosa en ~~pacientes~~ cirróticos, se observan C_{máx} y concentraciones promedio significativamente menores para DEA, pero los

Rosal González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martian S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.
[Signature]
AFODRABCO

niveles de la Amiodarona permanecen inalterados. Sujetos normales mayores de 65 años de edad mostraron Clearance menores (alrededor de 100 ml/h/kg) que los sujetos más jóvenes (alrededor de 150 ml/h/kg), y un aumento en el $t_{1/2}$ de 20 a 47 días. En pacientes con disfunción ventricular izquierda severa, la farmacocinética de Amiodarona no se altera significativamente pero el $t_{1/2}$ de DEA se prolonga. Aunque no se ha definido un ajuste de dosis en pacientes con anomalías renales, hepáticas o cardíacas durante el tratamiento crónico con Amiodarona, es prudente efectuar un monitoreo clínico para pacientes ancianos y para aquellos con disfunción ventricular izquierda severa. Luego de una administración única en 12 pacientes sanos, Amiodarona exhibió una farmacocinética multicompartmental con una vida media de eliminación aparente en plasma de 58 días para Amiodarona, y de 36 días para su metabolito activo DEA. En pacientes luego de la discontinuación de una terapia crónica, Amiodarona mostró tener una eliminación bifásica con una reducción inicial a la mitad de los niveles plasmáticos luego de 2,5 a 10 días. Una fase de eliminación plasmática mucho más lenta muestra una vida media del compuesto madre que oscila entre 26 a 107 días, con un promedio de 53 días, y la mayoría de los pacientes en el rango de 40 a 55 días. En ausencia de un período de acumulación, la concentración plasmática en el estado estacionario a una dosis oral constante, puede alcanzarse entre los 130 y los 535 días, con un promedio de 265 días. Para el metabolito, la vida media de eliminación plasmática promedio fue de aproximadamente 61 días. Estos datos probablemente reflejan una eliminación inicial de la droga de los tejidos bien perfundidos (fase de 2,5 a 10 días), seguida de una fase terminal que representa la eliminación extremadamente lenta de los compartimientos poco perfundidos, como la grasa.

La variación considerable entre individuos en ambas fases de eliminación, tanto como la incertidumbre de qué compartimiento es crítico para el efecto de la droga, requiere atención acerca de las respuestas individuales una vez que se alcanza el control de la arritmia con la acumulación de dosis, debido a que el mantenimiento de la dosis correcta está determinado en parte por las tasas de eliminación. Las dosis diarias de mantenimiento de Amiodarona deben basarse en los requerimientos individuales de cada paciente.

Amiodarona y su metabolito tienen una transferencia transplacentaria limitada de aproximadamente 10 a 50%. El compuesto madre y su metabolito se han detectado en leche materna.

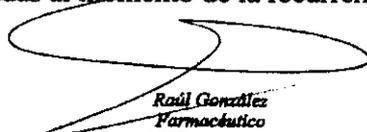
Amiodarona se une en alta proporción a proteínas plasmáticas (aproximadamente 96%)

Aunque los efectos electrofisiológicos como la prolongación QTc, pueden observarse a las pocas horas de administrar una dosis parenteral de Amiodarona, los efectos en el ritmo anormal no se observan antes de los 2 o 3 días y usualmente requieren de 1 a 3 semanas, incluso cuando se usa una dosis de carga. Puede haber un aumento continuo en el efecto por largos períodos. Hay evidencia de que el tiempo requerido para observar el efecto es más corto cuando se usa un régimen de dosis acumuladas.

Consistentemente con la tasa de eliminación lenta, el efecto antiarrítmico persiste por semanas o meses después de que Amiodarona se discontinúa, pero el tiempo de recurrencia es variable e impredecible. En general, cuando la droga vuelve a administrarse luego de la recurrencia de la arritmia, el control de la misma se establece relativamente más rápido comparado con la respuesta inicial, presumiblemente debido a que las reservas tisulares no fueron agotadas al momento de la recurrencia.



3701


Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martian S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.

Aprobado



3701

Farmacodinamia

No existe una relación bien establecida entre la concentración plasmática y la efectividad, pero aparentemente concentraciones muy por debajo de 1 mg/l son inefectivas y no se necesitan generalmente concentraciones mayores a 2,5 mg/l. La disminución de las dosis individuales y el descenso de las concentraciones plasmáticas puede resultar en la pérdida de control de la arritmia. Algunas observaciones han sugerido una relación con la concentración o la dosis con los efectos colaterales como fibrosis pulmonar, elevación de las enzimas hepáticas, depósitos en la córnea y pigmentación facial, neuropatía periférica, y efectos gastrointestinales y en el sistema nervioso central.

Efectividad del monitoreo

La predicción de la efectividad de cualquier agente antiarrítmico en la prevención a largo plazo de la taquicardia ventricular recurrente y la fibrilación ventricular es dificultoso y controversial, con la recomendación de investigadores altamente calificados de usar el monitoreo ambulatorio, la estimulación eléctrica programada con diferentes regímenes de estimulación, o una combinación de estas para obtener una respuesta. No hay actualmente consenso en muchos aspectos acerca de cómo alcanzar la efectividad, pero sí lo hay en varios aspectos:

1- Si un paciente con un historial de paro cardíaco no manifiesta una arritmia hemodinámicamente inestable durante el monitoreo electrocardiográfico previo al tratamiento, la determinación de la efectividad de Amiodarona requiere una aproximación provocada, tanto estimulación eléctrica programada (EEP) como ejercida.

2- Cuando no se ha establecido si la provocación es necesaria en pacientes que manifiestan su arritmia con riesgo de vida espontáneamente, pero hay razones para considerar EEP u otra provocación en estos pacientes.

En la fracción de pacientes cuya arritmia inducible por EEP puede transformarse en no inducible con Amiodarona, la prognosis ha resultado excelente casi uniformemente, con muy poca recurrencia (taquicardia ventricular o muerte súbita). Más controvertido es el significado de la inducibilidad continua. Ha habido una impresión de que la inducibilidad continua en pacientes que reciben Amiodarona no puede predecir una prognosis pobre, pero de hecho muchos observadores han encontrado alta recurrencia en pacientes que permanecen inducibles que en los que no. Se han propuesto numerosos criterios para identificar a los pacientes que permanecen inducibles pero que no obstante aparentemente no evolucionan bien con Amiodarona. Estos criterios incluyen incremento en la dificultad de inducción, que se ha reportado que predicen un grado menor de recurrencia, y habilidad para tolerar la taquicardia ventricular inducida sin síntomas severos, el hallazgo de que se correlaciona con mejor sobrevida pero no con menor recurrencia. Dado que estos criterios requieren confirmación y un posterior estudio en general, una inducción *fácil* o una tolerancia *pobre* de la arritmia inducida debiera sugerir la consideración de la necesidad de revisar el tratamiento.

Varios indicadores de sucesos no basados en EEP también se han sugerido, incluyendo la eliminación completa de toda taquicardia ventricular no sostenida en el monitoreo ambulatorio y una tasa de latidos ventriculares prematuros muy baja (menor a 1 latido ventricular prematuro cada 1000 latidos normales)

En tanto estos puntos permanezcan sin ser establecidos para Amiodarona, como para otros agentes, el médico que prescribe Amiodarona debe tener

Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martian S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.
APODERADO



3701

acceso (directo o a través de referencia) y familiaridad con el rango total de procedimientos de evaluación utilizados en el cuidado de pacientes que sufren arritmias con riesgo de vida.

Es dificultoso describir la efectividad de Amiodarona, dado que depende de la arritmia específica tratada, los criterios de suceso utilizados, la enfermedad cardíaca subyacente del paciente, el número de drogas probadas anteriormente, la duración del seguimiento, la dosis de Amiodarona, el uso de agentes antiarrítmicos adicionales, y muchos otros factores. Como Amiodarona ha sido estudiado principalmente en pacientes con arritmias ventriculares con riesgo de vida refractarias, en las cuales la terapia con drogas debe ser elegida en la base de la respuesta y no puede ser asignada arbitrariamente, las comparaciones al azar con otros agentes o placebos no han sido posibles. Los reportes de series de pacientes con antecedentes de paro cardíaco y con un seguimiento de un año o más mostraron mortalidad debida a arritmia muy variable, oscilando entre menos de 5% hasta más del 30%, con la mayoría comprendidos entre 10% a 15%. La recurrencia de la arritmia fatal o no, también fue muy variable, y dependiente del EEP y otras medidas, y también dependiente de que los pacientes que no respondieron inicialmente estén incluidos. En la mayoría de los casos, considerando sólo a los pacientes que respondieron lo suficientemente bien como para ubicarlos en tratamientos a largo plazo, la recurrencia osciló entre 20 a 40% en las series cuyo seguimiento fue de un año o más.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Considerando las propiedades farmacocinéticas únicas, la dificultad de ajustar un cronograma de dosis y la severidad de los efectos adversos si los pacientes no son monitoreados adecuadamente, Amiodarona debe ser administrada por médicos que posean experiencia en el tratamiento de arritmias con riesgo de vida, que estén familiarizados con los riesgos y beneficios de la terapia, y que tengan acceso a un monitoreo adecuado de la efectividad y de los efectos adversos del tratamiento.

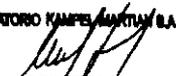
Para asegurar que el efecto antiarrítmico se observará sin esperar varios meses, se requieren dosis de carga. No se ha determinado un cronograma de dosis para Amiodarona. Dado los efectos de los alimentos sobre la absorción, Amiodarona debe administrarse lejos de las comidas.

Para arritmias ventriculares con riesgo de vida, tal como la fibrilación ventricular o la taquicardia ventricular hemodinámicamente inestable: Se indica un monitoreo estrecho durante la fase de carga, y debe ser llevado a cabo en un centro hospitalario. Se requiere una dosis de carga de 800 a 1600 mg/día durante 1 a 3 semanas, hasta que la respuesta inicial ocurre. (Se sugiere una administración de Amiodarona en dosis divididas y con las comidas cuanto las dosis totales diarias son de 1000 mg o mayores o cuando ocurre intolerancia gastrointestinal)

Antes de iniciar la terapia con Amiodarona, se debe intentar la discontinuación gradual de los agentes antiarrítmicos previos. Cuando se alcanza un control adecuado de la arritmia, o los efectos adversos son prominentes, se debe reducir la dosis a 600 - 800 mg/día durante un mes y luego una dosis de mantenimiento de 400 mg/día. En cada paciente, la dosis de mantenimiento debe ser determinada de acuerdo al efecto antiarrítmico, registros de Holter y/o estimulación eléctrica programada, y a la tolerancia del paciente.

Cuando se requieren ajustes de dosis, el paciente debe ser monitoreado estrechamente por un período extendido, dado que la vida media larga y


Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.

APODERADO

variable de Amiodarona dificulta la predicción del tiempo requerido para alcanzar un nuevo nivel de estado estacionario de la droga.



3701

ADVERTENCIAS

Amiodarona debe utilizarse solamente en pacientes que sufren arritmias con riesgo de vida, dado que su uso está acompañado de toxicidad sustancial.

Amiodarona tiene diferentes toxicidades potencialmente fatales, la más importante de las cuales es la toxicidad pulmonar (neumonitis por hipersensibilidad o neumonitis alveolar o intersticial) que ha resultado en la enfermedad clínicamente manifiesta en un rango de 10 a 17% en alguna de las series de pacientes con arritmias ventriculares que recibieron dosis de alrededor de 400 mg/día, y en la capacidad anormal de difusión sin síntomas en un porcentaje muy alto de pacientes. La toxicidad pulmonar ha sido fatal en aproximadamente el 10% del tiempo. El daño hepático es común con Amiodarona, pero es usualmente leve y se evidencia solamente por valores anormales de las enzimas hepáticas. Puede ocurrir, sin embargo, enfermedad hepática, y ha sido fatal en algunos casos. Como otros antiarrítmicos, Amiodarona puede exacerbar la arritmia, por ejemplo logrando que la arritmia sea menos tolerada o su reversión más dificultosa. Esto ha ocurrido en 2 a 5% de los pacientes en varias series, y se ha observado bloqueo cardíaco significativo o bradicardia sinusal en 2 a 5%. Aunque la frecuencia de estos eventos pro arrítmicos no aparentan ser mayores con Amiodarona que con otros agentes usados en esta población, los efectos se prolongan cuando ocurren. Incluso en pacientes con alto riesgo de muerte por arritmia, en los cuales la toxicidad de Amiodarona es un riesgo aceptable, Amiodarona produce problemas de manejo más importantes que los que podría dar el riesgo de muerte en una población con riesgo de muerte súbita, por lo cual debe hacerse un esfuerzo por utilizar agentes alternativos antes.

La dificultad en el uso de Amiodarona en forma efectiva y segura establece un riesgo significativo para el paciente. Los pacientes con las arritmias indicadas deben ser hospitalizados mientras se administra la dosis de carga de Amiodarona, y generalmente la respuesta requiere una semana como mínimo, usualmente dos o más. Debido a que la absorción y la eliminación son variables, la selección de la dosis de mantenimiento es difícil, y no es usual que requiera una disminución de la dosis o discontinuación del tratamiento. El tiempo al que una arritmia con riesgo de vida previamente controlada producirá recurrencia luego de la discontinuación o ajuste de la dosis es impredecible, oscilando de semanas a meses. El paciente está obviamente en gran riesgo durante este tiempo y puede necesitar hospitalización prolongada. Los intentos de sustituir con otros agentes antiarrítmicos cuando Amiodarona debe dejar de administrarse es dificultoso por el gradual pero impredecible cambio en la carga corporal de Amiodarona. Un problema similar ocurre cuando Amiodarona no es efectiva, aún así establece un riesgo de interacción cuando cualquier tratamiento subsecuente se inicia.

Toxicidad pulmonar

Amiodarona puede causar un síndrome clínico de diseña progresiva acompañada por datos funcionales, radiográficos y patológicos consistentes con toxicidad pulmonar, cuya frecuencia varía de 2 a 7% en la mayoría de los reportes publicados, pero es tan alta como 10 a 17% en algunos reportes. En consecuencia, cuando se inicia una terapia con Amiodarona, se deben realizar radiografías de pecho, y pruebas de función pulmonar incluyendo capacidad de difusión. El paciente debe regresar para un examen físico y radiografía de pecho cada 3 a 6 meses.



3701

La enfermedad pulmonar preexistente aparentemente no aumenta el riesgo de toxicidad pulmonar, sin embargo, estos pacientes tiene una prognosis pobre si la toxicidad pulmonar se desarrolla.

La toxicidad pulmonar secundaria a Amiodarona aparentemente resulta tanto de toxicidad directa o indirecta, representada como neumonitis por hipersensibilidad o neumonitis intersticial/alveolar, respectivamente.

La *neumonitis por hipersensibilidad* usualmente aparece en forma temprana en el curso de la terapia, y reestimar a estos pacientes con Amiodarona resulta en una recurrencia más rápida o de mayor severidad. El lavaje broncoalveolar es el procedimiento de elección para confirmar este diagnóstico, que puede realizarse cuando se observa linfocitosis T supresor/citotóxico (CD8 positivo). Debe instituirse una terapia sérica y Amiodarona debe discontinuarse en estos pacientes.

La *neumonitis intersticial/alveolar* puede resultar de la liberación de radicales de oxígeno y/o fosfolipidosis y se caracteriza por el hallazgo de daño alveolar difuso, neumonitis intersticial o fibrosis en muestras de biopsia pulmonar. La fosfolipidosis debida a la inhibición de la fosfolipasa, estará presente en la mayoría de los casos de toxicidad pulmonar inducida por Amiodarona, sin embargo, estos cambios también están presentes en aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con Amiodarona. Estas células deben usarse como marcadores de la terapia, pero no como evidencia de toxicidad. Un diagnóstico de neumonitis intersticial/alveolar inducida por Amiodarona debe llevar como mínimo a la reducción de la dosis o preferentemente, a la discontinuación de Amiodarona para establecer la reversibilidad, especialmente si se dispone de otras terapias antiarrítmicas aceptables. Cuando se han instituido estas medidas, se nota usualmente una reducción en los síntomas de la toxicidad pulmonar inducida por Amiodarona dentro de la primera semana, y la mejoría clínica es mayor dentro de las primeras dos a tres semanas. Los cambios en la radiografía de pecho usualmente resuelven dentro de los dos a cuatro meses. De acuerdo a algunos expertos, los esteroides pueden probar beneficios. Se ha administrado Prednisona en dosis de 40 a 60 mg/día o dosis equivalentes de otros esteroides en el curso de varias semanas dependiendo de la condición del paciente. En algunos casos el reestímulo con Amiodarona a una dosis menor no resultó en la reiteración de la toxicidad. Reportes recientes sugieren que el uso de dosis de carga y de mantenimiento bajas de Amiodarona se asocian con una menor incidencia de toxicidad pulmonar inducida por Amiodarona.

En un paciente que recibe Amiodarona, cualquier síntoma respiratorio nuevo debe sugerir la posibilidad de toxicidad pulmonar, y debe repetirse y evaluarse el examen físico, la radiografía de pecho y las pruebas de funcionalidad pulmonar (con capacidad de difusión). Un 15% de disminución en la capacidad de difusión tiene alta sensibilidad pero moderada especificidad para indicar toxicidad pulmonar; en cuanto la disminución se aproxima al 30%, decrece la sensibilidad pero aumenta la especificidad. Un scanneo con Galio debe efectuarse como parte del trabajo de diagnóstico.

Se verificaron casos fatales como consecuencia de la toxicidad pulmonar en aproximadamente el 10 % de los casos. Sin embargo, en pacientes con arritmias con riesgo de vida, la discontinuación de Amiodarona debida a la sospecha de toxicidad pulmonar inducida por la droga debe llevarse a cabo con precaución, dado que la causa más común de muerte en estos pacientes es la muerte súbita. En consecuencia, deben efectuarse todos los esfuerzos para controlar toda otra causa de daño respiratorio (fallo cardíaco congestivo con cateterización de Swan-Ganz si es necesario, infección respiratoria, embolia pulmonar, etc.) antes de discontinuar Amiodarona en estos pacientes. Además,

Rosil González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.
[Signature]
APOCINADO

el lavado broncoalveolar, la biopsia pulmonar transbronquial y/o biopsia a pulmón abierto pueden ser necesarias para confirmar el diagnóstico, especialmente en esos casos en los que no existe terapia alternativa disponible. Si se diagnostica neumonitis por hipersensibilidad inducida por Amiodarona, la misma debe ser discontinuada, y se debe instituir un tratamiento con esteroides. Si se diagnostica neumonitis alveolar/intersticial, se debe instituir una terapia con esteroides y preferentemente, discontinuar Amiodarona, o reducir su dosis al mínimo. En algunos pacientes, el reestímulo a una dosis menor no resultó en el retorno de la neumonitis alveolar/intersticial, sin embargo, en algunos pacientes (quizás por el daño alveolar severo), las lesiones pulmonares no fueron reversibles.

Arritmia agravada

Amiodarona, como otros antiarrítmicos, puede causar una exacerbación severa de la arritmia, un riesgo que se ve acentuado por la presencia de otros antiarrítmicos concomitantes. Se ha reportado exacerbación en alrededor de 2 a 5% en la mayoría de las series de pacientes, e incluyó fibrilación ventricular nueva, taquicardia ventricular creciente, aumento de la resistencia a la cardioversión, y taquicardia ventricular polimórfica asociada a prolongación QT (Torsada de Pointes). Además, Amiodarona ha causado bradicardia sintomática o paro sinusal con supresión del foco de escape en el 2 a 4% de los pacientes.

Daño hepático

Se observan frecuentemente elevaciones de los niveles de enzimas hepáticas en pacientes expuestos a Amiodarona y en la mayoría de los casos son sintomáticos. Si el aumento excede tres veces el valor normal, o dos veces en pacientes con nivel basal elevado, se debe considerar la discontinuación de Amiodarona o la reducción de la dosis. En unos pocos casos en los cuales se efectuó biopsia, la histología ha mostrado las características de hepatitis alcohólica o cirrosis. La falla hepática ha sido raramente la causa de muerte en pacientes tratados con Amiodarona.

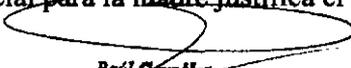
Pérdida de la visión

Se han reportado casos de neuropatía óptica y/o neuritis óptica, usualmente resultantes en daño visual, en pacientes tratados con Amiodarona. En algunos casos, el daño visual progresó hasta ceguera permanente. La neuropatía óptica y/o neuritis puede ocurrir en cualquier momento luego de la iniciación de la terapia. No se ha establecido claramente una relación causal con la droga. Si aparecen síntomas de daño visual, como cambios en la agudeza visual y disminución de la visión periférica, se recomienda un examen oftalmológico. La aparición de neuropatía óptica y/o neuritis lleva a reevaluar el uso de Amiodarona. Los riesgos y complicaciones de la terapia antiarrítmica con Amiodarona deben ser comparados con sus beneficios en los pacientes cuyas vidas se ven amenazadas por arritmias cardíacas. Se recomienda un examen oftalmológico, incluyendo una fundoscopia, durante el uso de Amiodarona.

Hipo o Hipertiroidismo neonatal

Amiodarona puede causar daño fetal si es administrado a una embarazada. Aunque el uso de Amiodarona durante el embarazo no es común, ha habido un pequeño número de reportes publicados de hipo e hipertiroidismo congénito. Si Amiodarona es usado durante el embarazo, o la paciente se embaraza durante el tratamiento con Amiodarona, se le debe advertir del daño potencial al feto.

En general, Amiodarona debe usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo desconocido para el feto.


Raúl González
Farmacólogo
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martian S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.


AMODARONADO



106 01



570

PRECAUCIONES

Daño en la visión

Neuropatía óptica y/o neuritis

Se han reportado casos de neuropatía óptica y neuritis óptica.

Micro depósitos en la córnea

Los micro depósitos en la córnea aparecen en la mayoría de los adultos tratados con Amiodarona, usualmente son discernibles sólo mediante exámenes específicos, pero dan lugar a síntomas como halos visuales o visión borrosa en el 10% de los pacientes. Los micro depósitos en la córnea son reversibles con la reducción de la dosis o la finalización del tratamiento. Los depósitos asintomáticos únicamente no son razón para reducir la dosis o discontinuar la droga.

Neurológicas

La administración crónica de Amiodarona por vía oral en raros casos lleva al desarrollo de neuropatía periférica, la cual puede resolver cuando se discontinúa la droga, pero esta resolución es lenta e incompleta.

Fotosensibilidad

Amiodarona ha inducido fotosensibilización en alrededor del 10% de los pacientes, debe utilizarse algún método de protección como cremas con filtro solar o ropa protectora. Durante un tratamiento a largo plazo, puede ocurrir un oscurecimiento azul-grisáceo en la piel expuesta. El riesgo se incrementa en pacientes con excesiva exposición solar, y puede relacionarse a las dosis acumuladas y a la duración de la terapia.

Anormalidades tiroideas

Amiodarona inhibe la conversión periférica de Tiroxina (T4) a Triiodotironina (T3) y puede causar niveles aumentados de tiroxina, niveles disminuidos de Triiodotironina y niveles aumentados de T3 reversa inactiva en pacientes clínicamente eutiroides. También es una fuente potencial de grandes cantidades de yodo inorgánico. Debido a la liberación de yodo inorgánico, o quizás por otras razones, Amiodarona puede causar tanto hipertiroidismo como hipotiroidismo. La función tiroidea debe monitorearse antes del tratamiento y periódicamente después, particularmente en pacientes ancianos, y en cualquier paciente con antecedentes de nódulos tiroideos, bocio u otra disfunción tiroidea. Debido a la lenta eliminación de Amiodarona y sus metabolitos, los altos niveles plasmáticos de yodo, la función tiroidea alterada y las pruebas de función tiroidea anormales persistirán por varias semanas o incluso meses luego del retiro de Amiodarona.

Se ha reportado hipotiroidismo en 2 a 4% de los pacientes en la mayoría de las series, pero en algunas entre el 8 y el 10%. Esta condición debe identificarse por síntomas clínicos relevantes y particularmente por los niveles séricos elevados de TSH. En algunos pacientes clínicamente hipotiroideos tratados con Amiodarona, los valores del índice de Tiroxina libre pueden ser normales.

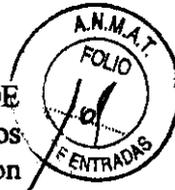
El hipotiroidismo se maneja mejor con una reducción de la dosis de Amiodarona y/o suplementos de hormona tiroidea. Sin embargo, la terapia debe ser individualizada, y puede ser necesario discontinuar Amiodarona en algunos pacientes.

El hipertiroidismo ocurre en alrededor del 2% de los pacientes que reciben Amiodarona, pero la incidencia puede ser mayor en pacientes con una ingesta dietaria previa de yodo inadecuada. El hipertiroidismo inducido por Amiodarona usualmente pone en mayor riesgo al paciente que el hipotiroidismo debido a la posibilidad de ataque de arritmia o agravamiento. De hecho, SI ALGUN SIGNO NUEVO DE ARRITMIA APARECE DEBE


Raúl González
Farmacéutico
M.N. N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martian S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.


AFODIADIS



3701

CONSIDERARSE LA POSIBILIDAD DE APARICIÓN DE HIPERTIROIDISMO. El hipertiroidismo se identifica mejor mediante signos y síntomas clínicos relevantes, acompañados usualmente por un RIA con niveles elevados de T3 sérica, y consecuentes elevaciones de T4 sérica y un nivel subnormal de TSH sérico (usando un ensayo suficientemente sensible)

El hallazgo de una respuesta plana de TSH a TRH es confirmatoria de hipertiroidismo y debe realizarse en casos equívocos. Dado que los ataques de arritmia pueden acompañar al hipertiroidismo inducido por Amiodarona, se indica un tratamiento médico agresivo, que incluye si fuera posible, reducción de la dosis o retiro de Amiodarona. La institución de drogas antitiroideas, bloqueantes β-adrenérgicos y/o corticoesteroides temporarios puede ser necesaria. La acción de drogas antitiroideas debe ser especialmente demorada en la tirotoxicosis inducida por Amiodarona debido a las cantidades sustanciales de hormonas tiroideas preformadas almacenadas en la glándula. La terapia con yodo radiactivo está contraindicada debido a la reducida captación de yodo radiactivo asociado con el hipertiroidismo inducido por Amiodarona. La experiencia con cirugía tiroidea en estos casos es extremadamente limitada, y esta forma de terapia desencadena el riesgo teórico de inducción de tormenta tiroidea. El hipertiroidismo inducido por Amiodarona está seguido de un período transitorio de hipotiroidismo.

Cirugía

Agentes anestésicos volátiles: Se recomienda un estrecho monitoreo perioperativo en pacientes que se someterán a anestesia general y que están siendo tratados con Amiodarona, dado que pueden ser más sensibles a la depresión miocárdica y a los efectos sobre la conducción de los anestésicos inhalatorios halogenados.

Hipotensión post bypass: Se han reportado raros casos de hipotensión hasta la discontinuación del bypass cardiopulmonar durante la cirugía a corazón abierto en pacientes que recibieron Amiodarona. La relación de este evento con la terapia con Amiodarona es desconocida.

Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA): Se han reportado casos de SDRA postoperatorios en pacientes que recibían terapia con Amiodarona y que fueron sometidos a cirugía tanto cardíaca como no cardíaca. Aunque en general los pacientes responden bien a una terapia respiratoria vigorosa, en raros casos el suceso fue fatal. Hasta tanto se desarrollen estudios, se recomienda un monitoreo estrecho de FiO2 y de la determinación de la distribución de Oxígeno en los tejidos en pacientes que reciben Amiodarona.

Pruebas de laboratorio

Puede ocurrir elevación de enzimas hepáticas (GOT Y GPT). Las enzimas hepáticas en pacientes con dosis de mantenimiento relativamente altas deben ser monitoreados regularmente. Las elevaciones significativas persistentes de las enzimas hepáticas o la hepatomegalia debe alertar al médico si considerar la reducción de la dosis de mantenimiento de Amiodarona o discontinuar la terapia.

Amiodarona altera los resultados de las pruebas de función tiroidea, causando un aumento en T4 sérica y en T3 reversa, y una disminución en los niveles de T3 sérica. A pesar de estos cambios bioquímicos, la mayoría de los pacientes permanece clínicamente eutiroideo.

Alteraciones en los electrolitos

Dado que las drogas antiarrítmicas deben ser inefectivas o pueden ser arritmogénicas en pacientes con hipopotasemia, cualquier deficiencia de potasio o magnesio debe corregirse antes de instituir la terapia con Amiodarona.

Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martian S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.
[Signature]
SPOCIBAG



3701

Carcinogénesis, mutagénesis y daño a la fertilidad

Amiodarona clorhidrato se ha asociado a un aumento estadísticamente significativo y relacionado a la dosis, en la incidencia de tumores tiroideos (adenoma folicular y/o carcinoma) en ratas. La incidencia de tumores tiroideos fue mayor que en el control incluso a la más baja dosis probada de 5 mg/kg/día (aproximadamente 0,08 veces la dosis de mantenimiento máxima recomendada).

Los estudios de mutagenicidad (Ames, micronúcleos y lisogénicos) con Amiodarona fueron negativos.

En un estudio en el cual se administró Amiodarona a ratas macho y hembra, comenzando 9 semanas previas al celo, se observó fertilidad reducida a un nivel de dosis de 90 mg/kg/día (aproximadamente 1,4 veces la dosis de mantenimiento máxima recomendada en humanos).

Embarazo: Categoría D

(ver Advertencias: Hipo o Hipertiroidismo neonatal)

Preparto y parto

No está establecido si el uso de Amiodarona durante el trabajo de parto o el parto tiene efectos adversos inmediatos o retardados. Los estudios preclínicos en roedores no han mostrado efecto en la duración de la gestación o en el parto.

Lactancia

Amiodarona se excreta en la leche materna, sugiriendo que el amamantamiento expone al lactante a una dosis significativa de la droga. En ratas lactantes la administración de Amiodarona a la madre mostró ser menos viable y redujo el peso de las crías. En consecuencia, cuando se indique una terapia con Amiodarona, la madre debe ser advertida de discontinuar el amamantamiento.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de Amiodarona en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso en ancianos

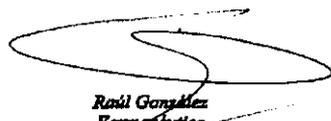
Los estudios clínicos de Amiodarona oral no incluyeron un número suficiente de sujetos de más de 65 años para determinar si responden de forma diferente a los más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, usualmente comenzando por la dosis menor dentro del rango, y considerando la alta frecuencia de función renal, hepática o cardíaca disminuida, las enfermedades concomitantes o alguna otra terapia con drogas.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Aunque sólo se ha investigado un número pequeño de interacciones con otros medicamentos, muchos de estos han demostrado una gran interacción. La posibilidad de interacción con otros debe anticiparse, particularmente para drogas con toxicidad potencial severa, como otros antiarrítmicos. Si estas drogas son necesarias, su dosis debe ser reajustada y, cuando sea apropiado, se debe medir su nivel plasmático.

En vista de la vida media larga y variable de Amiodarona, la posibilidad de interacción existe no solamente con medicación concomitante, sino también con drogas administradas después de la discontinuación de Amiodarona.

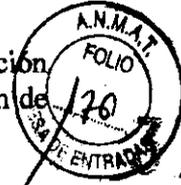
Ciclosporinas


Raúl González
Farmacéutico
M.N. N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martían S.A.

LABORATORIO KAMPÉL MARTÍAN S.A.

APOBIEBDO

El uso concomitante de Amiodarona y Ciclosporina produce una elevación persistente de las concentraciones de Ciclosporina resultando en elevación de Creatinina, a pesar de la reducción de la dosis de Ciclosporina.



Digitálicos

La administración de Amiodarona a pacientes que reciben terapia con Digoxina regularmente resulta en un aumento en la concentración sérica de Digoxina que puede llegar a niveles tóxicos, con la toxicidad clínica resultante. **Al inicio de la terapia con Amiodarona, la necesidad de una terapia con Digitálicos debe ser reconsiderada y la dosis reducida en aproximadamente un 50%, o discontinuada.** Si el tratamiento con Digitálicos continúa, los niveles séricos deben ser monitoreados estrechamente y los pacientes deben ser examinados en búsqueda de toxicidad. Estas precauciones probablemente se aplican a la administración de Digitoxina también.

Anticoagulantes

En los pacientes que reciben Amiodarona se observa siempre una potenciación de la respuesta anticoagulante de tipo Warfarina, y puede resultar en una hemorragia severa o fatal. **La dosis de anticoagulante debe reducirse de 1/3 a 1/2, y los tiempos de Protrombina deben monitorearse estrechamente.**

Agentes antiarrítmicos

Otras drogas antiarrítmicas, como la Quinidina, Procainamida, Disopiramida y Fenitoína, han sido utilizadas conjuntamente con Amiodarona.

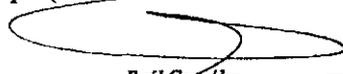
Ha habido casos reportados de un aumento de los niveles en el estado estacionario de Quinidina, Procainamida y Fenitoína durante la terapia concomitante con Amiodarona, En general, cualquier antiarrítmico agregado debe ser iniciado a dosis más bajas que la usual con monitoreo cuidadoso.

En general, la combinación de Amiodarona con otros agentes antiarrítmicos debe ser reservada para pacientes con arritmias ventriculares con riesgo de vida que responden en forma incompleta a un único agente o a Amiodarona, Durante la transferencia a Amiodarona los niveles de dosis de los agentes administrados previamente debe reducirse en un 30 a un 50% varios días después del agregado de Amiodarona, cuando debe comenzar la supresión de la arritmia. La necesidad de continuar con el otro agente antiarrítmico debe ser reconsiderada luego de que se establecieron los efectos de Amiodarona, y se debe intentar la discontinuación. Si el tratamiento continúa, estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados en busca de efectos adversos, especialmente alteraciones de la conducción y exacerbación de las taquiarritmias, en tanto se continúe con Amiodarona. En pacientes tratados con Amiodarona que requieren una terapia antiarrítmica adicional, la dosis inicial de estos agentes debe ser aproximadamente la mitad de la dosis usual recomendada.

Amiodarona debe usarse con precaución en pacientes que reciben agentes β -bloqueantes o antagonistas de Calcio, dada la posible potenciación de la bradicardia, paro sinusal, y bloqueo AV; si fuera necesario, Amiodarona puede seguir siendo administrada luego de la colocación de un marcapasos en pacientes con bradicardia severa o paro sinusal.

CONTRAINDICACIONES

Amiodarona está contraindicada en la disfunción de nodo sinusal severa, causando una marcada bradicardia sinusal; en el bloqueo atrioventricular de segundo y de tercer grado, y cuando los episodios de bradicardia hayan causado síncope (salvo si se ha utilizado en conjunto con un marcapasos)


Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martian S.A.

LABORATORIO KAMPTEL MARTIAN S.A.

APROBADO

Amiodarona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.



370

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas han sido relativamente comunes en los pacientes tratados con Amiodarona en dosis relativamente grandes (400 mg/día), ocurriendo en las ¾ partes de los pacientes y causando discontinuación en un 7 a 18%. Las reacciones más serias fueron toxicidad pulmonar, exacerbación de la arritmia u raramente daño hepático serio, pero otros efectos adversos constituyen un problema importante, pero son reversibles con reducción de la dosis o discontinuación de Amiodarona. La mayoría de los efectos adversos son más frecuentes en un tratamiento continuo de 6 meses.

Efectos adversos muy frecuentes:

Gastrointestinales: Náuseas y vómitos, constipación, anorexia.

Dermatológicos: dermatitis solar / fotosensibilidad

Neurológicos: fatiga, temblores / movimientos involuntarios anormales, disminución de la coordinación, ataxia, discinesia, parestesias.

Oftalmológicos: molestias visuales.

Hepáticos: pruebas de funcionalidad anormales

Respiratorios: inflamación o fibrosis pulmonar.

Efectos adversos poco frecuentes:

Tiróideos: hipotiroidismo, hipertiroidismo.

Neurológicos: disminución de la libido, insomnio, jaquecas, desórdenes del sueño.

Cardiovasculares: falla cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, disfunción del nodo SA.

Gastrointestinales: dolor abdominal.

Hepáticos: desórdenes inespecíficos.

Otros: anomalías en olfato y gusto, edema, salivación anormal, anomalías en la coagulación.

Efectos adversos muy poco frecuentes:

Coloración azul de la piel, rash, equimosis espontánea, alopecia, hipotensión, y anomalías en la conducción cardíaca.

SOBREDOSIS

Hubo muy pocos casos de sobredosis con Amiodarona reportados, en los cuales se ingirieron 3 a 8 gramos. No hubo muertes ni secuelas permanentes. Además de las medidas de soporte generales, el ritmo cardíaco y la presión arterial del paciente debe monitorearse, y si ocurre bradicardia, debe usarse un agonista β -adrenérgico o un marcapasos. La hipotensión con una perfusión tisular inadecuada debe ser tratada con agentes inotrópicos positivos y/o vasopresores. Tanto Amiodarona como su metabolito NO son dializables.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA: HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247. HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 658-7777.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente y al abrigo de la luz.


Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.

RAÚL GONZÁLEZ



PRESENTACIÓN

AMIODARONA MARTIAN 200 mg comprimidos en envases por 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 500 y 1000 comprimidos siendo estos tres últimos para uso hospitalario.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.
Av. Córdoba 4694 (1414) Capital Federal
Dirección Técnica: Raúl González - Farmacéutico
Elaborado en: Virgilio 844 - Cap. Fed.
Plaza 939 - Cap. Fed.
Monroe 1378 - Cap. Fed.

Lote:

Vencimiento:

“Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta”

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



CODIGO ATC: C 01 B D 01

Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martian S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.

APODERADO

**AMIODARONA MARTIAN
AMIODARONA
COMPRIMIDOS 200 mg**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA



3701

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Amiodarona Martian Comprimidos 200 mg

Componentes por unidad:

Amiodarona Clorhidrato	200,00 mg
Lactosa Monohidrato	50,00 mg
Celulosa Microcristalina	89,30 mg
Almidón Glicolato de Sodio	25,00 mg
Estearato de Magnesio	5,70 mg
Povidona	10,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiarrítmico de Clase III

INDICACIONES

Amiodarona está indicada en el tratamiento de arritmias ventriculares recurrentes, fibrilación ventricular recurrente, y taquicardia ventricular hemodinámicamente inestable.

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.

Como en el caso de otros antiarrítmicos, no existe evidencia de que el uso de Amiodarona afecte favorablemente la supervivencia. Debe ser utilizada únicamente por médicos familiarizados con el uso de todo tipo de tratamientos para las arritmias ventriculares con riesgo de vida, y que tengan acceso a monitoreo electrocardiográfico continuo tanto ambulatorio como hospitalario, y a técnicas electrocardiográficas. Debido a la naturaleza del riesgo de vida de las arritmias, las interacciones potenciales con terapias previas, y la exacerbación potencial de la arritmia, el inicio del tratamiento debe llevarse a cabo en una unidad hospitalaria.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Electrofisiología y mecanismo de acción

El efecto antiarrítmico de Amiodarona puede deberse a por lo menos dos propiedades principales: 1) prolongación de la duración del potencial de acción de la célula miocárdica y del período refractario y 2) inhibición α y β -adrenérgica no competitiva.

Amiodarona prolonga la duración del potencial de acción de todas las fibras cardíacas causando una mínima reducción de dV/dt (velocidad ascendente máxima del potencial de acción). El período refractario se prolonga en todos los tejidos cardíacos. Amiodarona incrementa el período refractario cardíaco sin influir en el potencial de membrana residual, excepto en células automáticas donde se reduce la pendiente del prepotencial, generalmente reduciendo la automaticidad. Estos efectos electrofisiológicos se reflejan en una disminución de la frecuencia sinusal del 15 al 20%, un aumento de los

Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martian S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.

APROBADO



3701

intervalos PR y QT de alrededor del 10%, el desarrollo de ondas U, y cambios en el contorno de la onda T. Estos cambios no requieren discontinuación de Amiodarona dado que son evidencia de su acción farmacológica, aunque Amiodarona puede causar bradicardia sinusal marcada o paro sinusal y bloqueo cardíaco. En raras ocasiones, la prolongación QT se ha asociado a un agravamiento de la arritmia.

Hemodinamia

En estudios en animales y después de la administración intravenosa en humanos, Amiodarona relaja el músculo liso vascular, reduce la resistencia vascular periférica, y aumenta levemente el índice cardíaco. Sin embargo después de una dosis oral, Amiodarona no produce cambios significativos en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), incluso en pacientes con FEVI disminuida. Luego de una administración intravenosa aguda en humanos, Amiodarona puede tener un leve efecto inotrópico negativo.

Farmacocinética

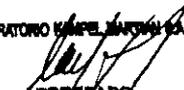
Luego de una administración oral en humanos, Amiodarona es absorbida en forma lenta y variable. La biodisponibilidad de Amiodarona es de aproximadamente un 50%, pero ha variado entre 35 y 65% en diversos estudios. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan luego de 3 a 7 horas de la administración de una dosis única. A pesar de esto, el inicio de la acción puede ocurrir en 2 a 3 días, pero más comúnmente toma de 1 a 3 semanas, incluso con dosis de carga. Las concentraciones plasmáticas con una administración crónica de 100 a 600 mg/día son aproximadamente proporcionales a la dosis, con un aumento de 0,5 mg/l por cada 100 mg diarios. Esto sin embargo incluye una variabilidad individual considerable. Los alimentos aumentan el grado de absorción de Amiodarona, disminuyendo el tiempo de la concentración plasmática pico ($T_{m\acute{a}x}$) en un 37%. El área bajo la curva (ABC) y la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) principales de Desetilamiodarona aumentaron en un 55% (58% a 101%) y un 32% (4% a 84%) respectivamente, pero no hubo cambios en el $T_{m\acute{a}x}$ en presencia de alimentos.

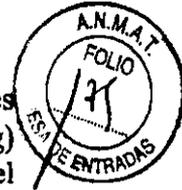
Amiodarona tiene un volumen de distribución muy grande pero variable, promediando los 60 L/kg, debido a la acumulación en diferentes sitios, especialmente tejido adiposo y órganos altamente perfundidos, como el hígado, pulmón, y bazo. Se identificó un metabolito principal de Amiodarona, Desetilamiodarona (DEA) en el hombre; se acumula en mayor cantidad en casi todos los tejidos. No hay datos disponibles de la actividad de DEA en humanos, pero en animales, tiene efectos electrofisiológicos y antiarrítmicos significativos, en general similares a Amiodarona. El rol preciso y la contribución de DEA a la actividad antiarrítmica de la Amiodarona oral no se conocen con certeza. El desarrollo de efectos ventriculares de Clase III luego de una administración oral de Amiodarona en humanos se correlaciona más con la acumulación de DEA que con la acumulación de Amiodarona.

Amiodarona se elimina principalmente por metabolismo hepático y excreción biliar, y la excreción urinaria de Amiodarona y de DEA es insignificante. Amiodarona y DEA no son dialisables.

En estudios clínicos de 2 a 7 días, el Clearance de Amiodarona luego de una administración intravenosa en pacientes con VT y VF osciló entre 220 y 440 ml/h/kg. La edad, el sexo, la enfermedad renal y la cirrosis hepática no tienen efectos marcados en la disposición de Amiodarona o DEA. El daño renal no influye en la farmacocinética de Amiodarona. Luego de una dosis única de Amiodarona intravenosa en pacientes cirróticos, se observan $C_{m\acute{a}x}$ y concentraciones promedio significativamente menores para DEA, pero los


Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martlan S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTLAN S.A.

APOBESADCO



3701

niveles de la Amiodarona permanecen inalterados. Sujetos normales mayores de 65 años de edad mostraron Clearance menores (alrededor de 100 ml/h/kg) que los sujetos más jóvenes (alrededor de 150 ml/h/kg), y un aumento en el $t_{1/2}$ de 20 a 47 días. En pacientes con disfunción ventricular izquierda severa, la farmacocinética de Amiodarona no se altera significativamente pero el $t_{1/2}$ de DEA se prolonga. Aunque no se ha definido un ajuste de dosis en pacientes con anomalías renales, hepáticas o cardíacas durante el tratamiento crónico con Amiodarona, es prudente efectuar un monitoreo clínico para pacientes ancianos y para aquellos con disfunción ventricular izquierda severa. Luego de una administración única en 12 pacientes sanos, Amiodarona exhibió una farmacocinética multicompartmental con una vida media de eliminación aparente en plasma de 58 días para Amiodarona, y de 36 días para su metabolito activo DEA. En pacientes luego de la discontinuación de una terapia crónica, Amiodarona mostró tener una eliminación bifásica con una reducción inicial a la mitad de los niveles plasmáticos luego de 2,5 a 10 días. Una fase de eliminación plasmática mucho más lenta muestra una vida media del compuesto madre que oscila entre 26 a 107 días, con un promedio de 53 días, y la mayoría de los pacientes en el rango de 40 a 55 días. En ausencia de un período de acumulación, la concentración plasmática en el estado estacionario a una dosis oral constante, puede alcanzarse entre los 130 y los 535 días, con un promedio de 265 días. Para el metabolito, la vida media de eliminación plasmática promedio fue de aproximadamente 61 días. Estos datos probablemente reflejan una eliminación inicial de la droga de los tejidos bien perfundidos (fase de 2,5 a 10 días), seguida de una fase terminal que representa la eliminación extremadamente lenta de los compartimientos poco perfundidos, como la grasa.

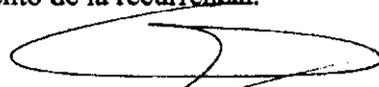
La variación considerable entre individuos en ambas fases de eliminación, tanto como la incertidumbre de qué compartimiento es crítico para el efecto de la droga, requiere atención acerca de las respuestas individuales una vez que se alcanza el control de la arritmia con la acumulación de dosis, debido a que el mantenimiento de la dosis correcta está determinado en parte por las tasas de eliminación. Las dosis diarias de mantenimiento de Amiodarona deben basarse en los requerimientos individuales de cada paciente.

Amiodarona y su metabolito tienen una transferencia transplacentaria limitada de aproximadamente 10 a 50%. El compuesto madre y su metabolito se han detectado en leche materna.

Amiodarona se une en alta proporción a proteínas plasmáticas (aproximadamente 96%)

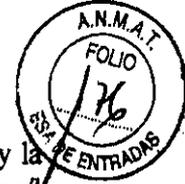
Aunque los efectos electrofisiológicos como la prolongación QTc, pueden observarse a las pocas horas de administrar una dosis parenteral de Amiodarona, los efectos en el ritmo anormal no se observan antes de los 2 o 3 días y usualmente requieren de 1 a 3 semanas, incluso cuando se usa una dosis de carga. Puede haber un aumento continuo en el efecto por largos períodos. Hay evidencia de que el tiempo requerido para observar el efecto es más corto cuando se usa un régimen de dosis acumuladas.

Consistentemente con la tasa de eliminación lenta, el efecto antiarrítmico persiste por semanas o meses después de que Amiodarona se discontinúa, pero el tiempo de recurrencia es variable e impredecible. En general, cuando la droga vuelve a administrarse luego de la recurrencia de la arritmia, el control de la misma se establece relativamente más rápido comparado con la respuesta inicial, presumiblemente debido a que las reservas tisulares no fueron agotadas al momento de la recurrencia.


Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.

Aprobado



3701

Farmacodinamia

No existe una relación bien establecida entre la concentración plasmática y la efectividad, pero aparentemente concentraciones muy por debajo de 1 mg/l son inefectivas y no se necesitan generalmente concentraciones mayores a 2,5 mg/l. La disminución de las dosis individuales y el descenso de las concentraciones plasmáticas puede resultar en la pérdida de control de la arritmia. Algunas observaciones han sugerido una relación con la concentración o la dosis con los efectos colaterales como fibrosis pulmonar, elevación de las enzimas hepáticas, depósitos en la córnea y pigmentación facial, neuropatía periférica, y efectos gastrointestinales y en el sistema nervioso central.

Efectividad del monitoreo

La predicción de la efectividad de cualquier agente antiarrítmico en la prevención a largo plazo de la taquicardia ventricular recurrente y la fibrilación ventricular es dificultoso y controversial, con la recomendación de investigadores altamente calificados de usar el monitoreo ambulatorio, la estimulación eléctrica programada con diferentes regímenes de estimulación, o una combinación de estas para obtener una respuesta. No hay actualmente consenso en muchos aspectos acerca de cómo alcanzar la efectividad, pero sí lo hay en varios aspectos:

1- Si un paciente con un historial de paro cardíaco no manifiesta una arritmia hemodinámicamente inestable durante el monitoreo electrocardiográfico previo al tratamiento, la determinación de la efectividad de Amiodarona requiere una aproximación provocada, tanto estimulación eléctrica programada (EEP) como ejercida.

2- Cuando no se ha establecido si la provocación es necesaria en pacientes que manifiestan su arritmia con riesgo de vida espontáneamente, pero hay razones para considerar EEP u otra provocación en estos pacientes.

En la fracción de pacientes cuya arritmia inducible por EEP puede transformarse en no inducible con Amiodarona, la prognosis ha resultado excelente casi uniformemente, con muy poca recurrencia (taquicardia ventricular o muerte súbita). Más controvertido es el significado de la inducibilidad continua. Ha habido una impresión de que la inducibilidad continua en pacientes que reciben Amiodarona no puede predecir una prognosis pobre, pero de hecho muchos observadores han encontrado alta recurrencia en pacientes que permanecen inducibles que en los que no. Se han propuesto numerosos criterios para identificar a los pacientes que permanecen inducibles pero que no obstante aparentemente no evolucionan bien con Amiodarona. Estos criterios incluyen incremento en la dificultad de inducción, que se ha reportado que predicen un grado menor de recurrencia, y habilidad para tolerar la taquicardia ventricular inducida sin síntomas severos, el hallazgo de que se correlaciona con mejor sobrevida pero no con menor recurrencia. Dado que estos criterios requieren confirmación y un posterior estudio en general, una inducción *fácil* o una tolerancia *pobre* de la arritmia inducida debiera sugerir la consideración de la necesidad de revisar el tratamiento.

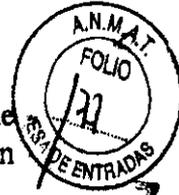
Varios indicadores de sucesos no basados en EEP también se han sugerido, incluyendo la eliminación completa de toda taquicardia ventricular no sostenida en el monitoreo ambulatorio y una tasa de latidos ventriculares prematuros muy baja (menor a 1 latido ventricular prematuro cada 1000 latidos normales)

En tanto estos puntos permanezcan sin ser establecidos para Amiodarona, como para otros agentes, el médico que prescribe Amiodarona debe tener

Rodr. González
Farmacológico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.

APODERADO



3701

acceso (directo o a través de referencia) y familiaridad con el rango total de procedimientos de evaluación utilizados en el cuidado de pacientes que sufren arritmias con riesgo de vida.

Es difícil describir la efectividad de Amiodarona, dado que depende de la arritmia específica tratada, los criterios de suceso utilizados, la enfermedad cardíaca subyacente del paciente, el número de drogas probadas anteriormente, la duración del seguimiento, la dosis de Amiodarona, el uso de agentes antiarrítmicos adicionales, y muchos otros factores. Como Amiodarona ha sido estudiado principalmente en pacientes con arritmias ventriculares con riesgo de vida refractarias, en las cuales la terapia con drogas debe ser elegida en la base de la respuesta y no puede ser asignada arbitrariamente, las comparaciones al azar con otros agentes o placebos no han sido posibles. Los reportes de series de pacientes con antecedentes de paro cardíaco y con un seguimiento de un año o más mostraron mortalidad debida a arritmia muy variable, oscilando entre menos de 5% hasta más del 30%, con la mayoría comprendidos entre 10% a 15%. La recurrencia de la arritmia fatal o no, también fue muy variable, y dependiente del EEP y otras medidas, y también dependiente de que los pacientes que no respondieron inicialmente estén incluidos. En la mayoría de los casos, considerando sólo a los pacientes que respondieron lo suficientemente bien como para ubicarlos en tratamientos a largo plazo, la recurrencia osciló entre 20 a 40% en las series cuyo seguimiento fue de un año o más.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Considerando las propiedades farmacocinéticas únicas, la dificultad de ajustar un cronograma de dosis y la severidad de los efectos adversos si los pacientes no son monitoreados adecuadamente, Amiodarona debe ser administrada por médicos que posean experiencia en el tratamiento de arritmias con riesgo de vida, que estén familiarizados con los riesgos y beneficios de la terapia, y que tengan acceso a un monitoreo adecuado de la efectividad y de los efectos adversos del tratamiento.

Para asegurar que el efecto antiarrítmico se observará sin esperar varios meses, se requieren dosis de carga. No se ha determinado un cronograma de dosis para Amiodarona. Dado los efectos de los alimentos sobre la absorción, Amiodarona debe administrarse lejos de las comidas.

Para arritmias ventriculares con riesgo de vida, tal como la fibrilación ventricular o la taquicardia ventricular hemodinámicamente inestable: Se indica un monitoreo estrecho durante la fase de carga, y debe ser llevado a cabo en un centro hospitalario. Se requiere una dosis de carga de 800 a 1600 mg/día durante 1 a 3 semanas, hasta que la respuesta inicial ocurre. (Se sugiere una administración de Amiodarona en dosis divididas y con las comidas cuando las dosis totales diarias son de 1000 mg o mayores o cuando ocurre intolerancia gastrointestinal)

Antes de iniciar la terapia con Amiodarona, se debe intentar la discontinuación gradual de los agentes antiarrítmicos previos. Cuando se alcanza un control adecuado de la arritmia, o los efectos adversos son prominentes, se debe reducir la dosis a 600 - 800 mg/día durante un mes y luego una dosis de mantenimiento de 400 mg/día. En cada paciente, la dosis de mantenimiento debe ser determinada de acuerdo al efecto antiarrítmico, registros de Holter y/o estimulación eléctrica programada, y a la tolerancia del paciente.

Cuando se requieren ajustes de dosis, el paciente debe ser monitoreado estrechamente por un periodo extendido, dado que la vida media larga y

Rafael González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.030
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.
[Signature]
RESPONSABLE

variable de Amiodarona dificulta la predicción del tiempo requerido para alcanzar un nuevo nivel de estado estacionario de la droga.



ADVERTENCIAS

Amiodarona debe utilizarse solamente en pacientes que sufren arritmias con riesgo de vida, dado que su uso está acompañado de toxicidad sustancial. Amiodarona tiene diferentes toxicidades potencialmente fatales, la más importante de las cuales es la toxicidad pulmonar (neumonitis por hipersensibilidad o neumonitis alveolar o intersticial) que ha resultado en la enfermedad clínicamente manifiesta en un rango de 10 a 17% en alguna de las series de pacientes con arritmias ventriculares que recibieron dosis de alrededor de 400 mg/día, y en la capacidad anormal de difusión sin síntomas en un porcentaje muy alto de pacientes. La toxicidad pulmonar ha sido fatal en aproximadamente el 10% del tiempo. El daño hepático es común con Amiodarona, pero es usualmente leve y se evidencia solamente por valores anormales de las enzimas hepáticas. Puede ocurrir, sin embargo, enfermedad hepática, y ha sido fatal en algunos casos. Como otros antiarrítmicos, Amiodarona puede exacerbar la arritmia, por ejemplo logrando que la arritmia sea menos tolerada o su reversión más dificultosa. Esto ha ocurrido en 2 a 5% de los pacientes en varias series, y se ha observado bloqueo cardíaco significativo o bradicardia sinusal en 2 a 5%. Aunque la frecuencia de estos eventos pro arrítmicos no aparentan ser mayores con Amiodarona que con otros agentes usados en esta población, los efectos se prolongan cuando ocurren. Incluso en pacientes con alto riesgo de muerte por arritmia, en los cuales la toxicidad de Amiodarona es un riesgo aceptable, Amiodarona produce problemas de manejo más importantes que los que podría dar el riesgo de muerte en una población con riesgo de muerte súbita, por lo cual debe hacerse un esfuerzo por utilizar agentes alternativos antes.

La dificultad en el uso de Amiodarona en forma efectiva y segura establece un riesgo significativo para el paciente. Los pacientes con las arritmias indicadas deben ser hospitalizados mientras se administra la dosis de carga de Amiodarona, y generalmente la respuesta requiere una semana como mínimo, usualmente dos o más. Debido a que la absorción y la eliminación son variables, la selección de la dosis de mantenimiento es difícil, y no es usual que requiera una disminución de la dosis o discontinuación del tratamiento. El tiempo al que una arritmia con riesgo de vida previamente controlada producirá recurrencia luego de la discontinuación o ajuste de la dosis es impredecible, oscilando de semanas a meses. El paciente está obviamente en gran riesgo durante este tiempo y puede necesitar hospitalización prolongada. Los intentos de sustituir con otros agentes antiarrítmicos cuando Amiodarona debe dejar de administrarse es dificultoso por el gradual pero impredecible cambio en la carga corporal de Amiodarona. Un problema similar ocurre cuando Amiodarona no es efectiva, aún así establece un riesgo de interacción cuando cualquier tratamiento subsecuente se inicia.

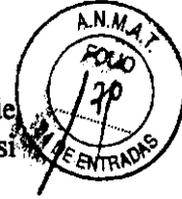
Toxicidad pulmonar

Amiodarona puede causar un síndrome clínico de diseño progresiva acompañada por datos funcionales, radiográficos y patológicos consistentes con toxicidad pulmonar, cuya frecuencia varía de 2 a 7% en la mayoría de los reportes publicados, pero es tan alta como 10 a 17% en algunos reportes. En consecuencia, cuando se inicia una terapia con Amiodarona, se deben realizar radiografías de pecho, y pruebas de función pulmonar incluyendo capacidad de difusión. El paciente debe regresar para un examen físico y radiografía de pecho cada 3 a 6 meses.

Rodr. González
Farmacéutico
M.N. N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martán S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTÁN S.A.

[Signature]
Aprobado



La enfermedad pulmonar preexistente aparentemente no aumenta el riesgo de toxicidad pulmonar, sin embargo, estos pacientes tienen una prognosis pobre si la toxicidad pulmonar se desarrolla.

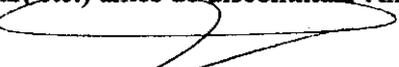
La toxicidad pulmonar secundaria a Amiodarona aparentemente resulta tanto de toxicidad directa o indirecta, representada como neumonitis por hipersensibilidad o neumonitis intersticial/alveolar, respectivamente.

La *neumonitis por hipersensibilidad* usualmente aparece en forma temprana en el curso de la terapia, y reestimar a estos pacientes con Amiodarona resulta en una recurrencia más rápida o de mayor severidad. El lavaje broncoalveolar es el procedimiento de elección para confirmar este diagnóstico, que puede realizarse cuando se observa linfocitosis T supresor/citotóxico (CD8 positivo). Debe instituirse una terapia sérica y Amiodarona debe discontinuarse en estos pacientes.

La *neumonitis intersticial/alveolar* puede resultar de la liberación de radicales de oxígeno y/o fosfolipidosis y se caracteriza por el hallazgo de daño alveolar difuso, neumonitis intersticial o fibrosis en muestras de biopsia pulmonar. La fosfolipidosis debida a la inhibición de la fosfolipasa, estará presente en la mayoría de los casos de toxicidad pulmonar inducida por Amiodarona, sin embargo, estos cambios también están presentes en aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con Amiodarona. Estas células deben usarse como marcadores de la terapia, pero no como evidencia de toxicidad. Un diagnóstico de neumonitis intersticial/alveolar inducida por Amiodarona debe llevar como mínimo a la reducción de la dosis o preferentemente, a la discontinuación de Amiodarona para establecer la reversibilidad, especialmente si se dispone de otras terapias antiarrítmicas aceptables. Cuando se han instituido estas medidas, se nota usualmente una reducción en los síntomas de la toxicidad pulmonar inducida por Amiodarona dentro de la primera semana, y la mejoría clínica es mayor dentro de las primeras dos a tres semanas. Los cambios en la radiografía de pecho usualmente resuelven dentro de los dos a cuatro meses. De acuerdo a algunos expertos, los esteroides pueden probar beneficios. Se ha administrado Prednisona en dosis de 40 a 60 mg/día o dosis equivalentes de otros esteroides en el curso de varias semanas dependiendo de la condición del paciente. En algunos casos el reestímulo con Amiodarona a una dosis menor no resultó en la reiteración de la toxicidad. Reportes recientes sugieren que el uso de dosis de carga y de mantenimiento bajas de Amiodarona se asocian con una menor incidencia de toxicidad pulmonar inducida por Amiodarona.

En un paciente que recibe Amiodarona, cualquier síntoma respiratorio nuevo debe sugerir la posibilidad de toxicidad pulmonar, y debe repetirse y evaluarse el examen físico, la radiografía de pecho y las pruebas de funcionalidad pulmonar (con capacidad de difusión). Un 15% de disminución en la capacidad de difusión tiene alta sensibilidad pero moderada especificidad para indicar toxicidad pulmonar; en cuanto la disminución se aproxima al 30%, decrece la sensibilidad pero aumenta la especificidad. Un scanneo con Galio debe efectuarse como parte del trabajo de diagnóstico.

Se verificaron casos fatales como consecuencia de la toxicidad pulmonar en aproximadamente el 10 % de los casos. Sin embargo, en pacientes con arritmias con riesgo de vida, la discontinuación de Amiodarona debida a la sospecha de toxicidad pulmonar inducida por la droga debe llevarse a cabo con precaución, dado que la causa más común de muerte en estos pacientes es la muerte súbita. En consecuencia, deben efectuarse todos los esfuerzos para controlar toda otra causa de daño respiratorio (fallo cardíaco congestivo con cateterización de Swan-Ganz, si es necesario, infección respiratoria, embolia pulmonar, etc.) ~~antes de~~ ~~discontinuar~~ Amiodarona en estos pacientes. Además,


José González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.

AFODI/1980



3701

el lavado broncoalveolar, la biopsia pulmonar transbronquial y/o biopsia a pulmón abierto pueden ser necesarias para confirmar el diagnóstico, especialmente en esos casos en los que no existe terapia alternativa disponible. Si se diagnostica neumonitis por hipersensibilidad inducida por Amiodarona, la misma debe ser discontinuada, y se debe instituir un tratamiento con esteroides. Si se diagnostica neumonitis alveolar/intersticial, se debe instituir una terapia con esteroides y preferentemente, discontinuar Amiodarona, o reducir su dosis al mínimo. En algunos pacientes, el reestímulo a una dosis menor no resultó en el retorno de la neumonitis alveolar/intersticial, sin embargo, en algunos pacientes (quizás por el daño alveolar severo), las lesiones pulmonares no fueron reversibles.

Arritmia agravada

Amiodarona, como otros antiarrítmicos, puede causar una exacerbación severa de la arritmia, un riesgo que se ve acentuado por la presencia de otros antiarrítmicos concomitantes. Se ha reportado exacerbación en alrededor de 2 a 5% en la mayoría de las series de pacientes, e incluyó fibrilación ventricular nueva, taquicardia ventricular creciente, aumento de la resistencia a la cardioversión, y taquicardia ventricular polimórfica asociada a prolongación QT (Torsada de Pointes). Además, Amiodarona ha causado bradicardia sintomática o paro sinusal con supresión del foco de escape en el 2 a 4% de los pacientes.

Daño hepático

Se observan frecuentemente elevaciones de los niveles de enzimas hepáticas en pacientes expuestos a Amiodarona y en la mayoría de los casos son sintomáticos. Si el aumento excede tres veces el valor normal, o dos veces en pacientes con nivel basal elevado, se debe considerar la discontinuación de Amiodarona o la reducción de la dosis. En unos pocos casos en los cuales se efectuó biopsia, la histología ha mostrado las características de hepatitis alcohólica o cirrosis. La falla hepática ha sido raramente la causa de muerte en pacientes tratados con Amiodarona.

Pérdida de la visión

Se han reportado casos de neuropatía óptica y/o neuritis óptica, usualmente resultantes en daño visual, en pacientes tratados con Amiodarona. En algunos casos, el daño visual progresó hasta ceguera permanente. La neuropatía óptica y/o neuritis puede ocurrir en cualquier momento luego de la iniciación de la terapia. No se ha establecido claramente una relación causal con la droga. Si aparecen síntomas de daño visual, como cambios en la agudeza visual y disminución de la visión periférica, se recomienda un examen oftalmológico. La aparición de neuropatía óptica y/o neuritis lleva a reevaluar el uso de Amiodarona. Los riesgos y complicaciones de la terapia antiarrítmica con Amiodarona deben ser comparados con sus beneficios en los pacientes cuyas vidas se ven amenazadas por arritmias cardíacas. Se recomienda un examen oftalmológico, incluyendo una fundoscopia, durante el uso de Amiodarona.

Hipo o Hipertiroidismo neonatal

Amiodarona puede causar daño fetal si es administrado a una embarazada. Aunque el uso de Amiodarona durante el embarazo no es común, ha habido un pequeño número de reportes publicados de hipo e hipertiroidismo congénito. Si Amiodarona es usado durante el embarazo, o la paciente se embaraza durante el tratamiento con Amiodarona, se le debe advertir del daño potencial al feto.

En general, Amiodarona debe usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo desconocido para el feto.

Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.

[Signature]
FARMACÉUTICO



3701

PRECAUCIONES

Daño en la visión

Neuropatía óptica y/o neuritis

Se han reportado casos de neuropatía óptica y neuritis óptica.

Micro depósitos en la córnea

Los micro depósitos en la córnea aparecen en la mayoría de los adultos tratados con Amiodarona, usualmente son discernibles sólo mediante exámenes específicos, pero dan lugar a síntomas como halos visuales o visión borrosa en el 10% de los pacientes. Los micro depósitos en la córnea son reversibles con la reducción de la dosis o la finalización del tratamiento. Los depósitos asintomáticos únicamente no son razón para reducir la dosis o discontinuar la droga.

Neurológicas

La administración crónica de Amiodarona por vía oral en raros casos lleva al desarrollo de neuropatía periférica, la cual puede resolver cuando se discontinúa la droga, pero esta resolución es lenta e incompleta.

Fotosensibilidad

Amiodarona ha inducido fotosensibilización en alrededor del 10% de los pacientes, debe utilizarse algún método de protección como cremas con filtro solar o ropa protectora. Durante un tratamiento a largo plazo, puede ocurrir un oscurecimiento azul-grisáceo en la piel expuesta. El riesgo se incrementa en pacientes con excesiva exposición solar, y puede relacionarse a las dosis acumuladas y a la duración de la terapia.

Anormalidades tiroideas

Amiodarona inhibe la conversión periférica de Tiroxina (T4) a Triiodotironina (T3) y puede causar niveles aumentados de tiroxina, niveles disminuidos de Triiodotironina y niveles aumentados de T3 reversa inactiva en pacientes clínicamente eutiroideos. También es una fuente potencial de grandes cantidades de yodo inorgánico. Debido a la liberación de yodo inorgánico, o quizás por otras razones, Amiodarona puede causar tanto hipertiroidismo como hipotiroidismo. La función tiroidea debe monitorearse antes del tratamiento y periódicamente después, particularmente en pacientes ancianos, y en cualquier paciente con antecedentes de nódulos tiroideos, bocio u otra disfunción tiroidea. Debido a la lenta eliminación de Amiodarona y sus metabolitos, los altos niveles plasmáticos de yodo, la función tiroidea alterada y las pruebas de función tiroidea anormales persistirán por varias semanas o incluso meses luego del retiro de Amiodarona.

Se ha reportado hipotiroidismo en 2 a 4% de los pacientes en la mayoría de las series, pero en algunas entre el 8 y el 10%. Esta condición debe identificarse por síntomas clínicos relevantes y particularmente por los niveles séricos elevados de TSH. En algunos pacientes clínicamente hipotiroideos tratados con Amiodarona, los valores del índice de Tiroxina libre pueden ser normales. El hipotiroidismo se maneja mejor con una reducción de la dosis de Amiodarona y/o suplementos de hormona tiroidea. Sin embargo, la terapia debe ser individualizada, y puede ser necesario discontinuar Amiodarona en algunos pacientes.

El hipertiroidismo ocurre en alrededor del 2% de los pacientes que reciben Amiodarona, pero la incidencia puede ser mayor en pacientes con una ingesta dietaria previa de yodo inadecuada. El hipertiroidismo inducido por Amiodarona usualmente pone en mayor riesgo al paciente que el hipotiroidismo debido a la posibilidad de ataque de arritmia o agravamiento. De hecho, **SI ALGÚN SIGNO NUEVO DE ARRITMIA APARECE DEBE**

Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.030
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.

[Firma]
Aprobado



01

CONSIDERARSE LA POSIBILIDAD DE APARICIÓN DE HIPERTIROIDISMO. El hipertiroidismo se identifica mejor mediante signos y síntomas clínicos relevantes, acompañados usualmente por un RIA con niveles elevados de T3 sérica, y consecuentes elevaciones de T4 sérica y un nivel subnormal de TSH sérico (usando un ensayo suficientemente sensible)

El hallazgo de una respuesta plana de TSH a TRH es confirmatoria de hipertiroidismo y debe realizarse en casos equívocos. Dado que los ataques de arritmia pueden acompañar al hipertiroidismo inducido por Amiodarona, se indica un tratamiento médico agresivo, que incluye si fuera posible, reducción de la dosis o retiro de Amiodarona. La institución de drogas antitiroideas, bloqueantes β -adrenérgicos y/o corticoesteroides temporarios puede ser necesaria. La acción de drogas antitiroideas debe ser especialmente demorada en la tirotoxicosis inducida por Amiodarona debido a las cantidades sustanciales de hormonas tiroideas preformadas almacenadas en la glándula. La terapia con yodo radiactivo está contraindicada debido a la reducida captación de yodo radiactivo asociado con el hipertiroidismo inducido por Amiodarona. La experiencia con cirugía tiroidea en estos casos es extremadamente limitada, y esta forma de terapia desencadena el riesgo teórico de inducción de tormenta tiroidea. El hipertiroidismo inducido por Amiodarona está seguido de un período transitorio de hipotiroidismo.

Cirugía

Agentes anestésicos volátiles: Se recomienda un estrecho monitoreo perioperativo en pacientes que se someterán a anestesia general y que están siendo tratados con Amiodarona, dado que pueden ser más sensibles a la depresión miocárdica y a los efectos sobre la conducción de los anestésicos inhalatorios halogenados.

Hipotensión post bypass: Se han reportado raros casos de hipotensión hasta la discontinuación del bypass cardiopulmonar durante la cirugía a corazón abierto en pacientes que recibieron Amiodarona. La relación de este evento con la terapia con Amiodarona es desconocida.

Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA): Se han reportado casos de SDRA postoperatorios en pacientes que recibían terapia con Amiodarona y que fueron sometidos a cirugía tanto cardíaca como no cardíaca. Aunque en general los pacientes responden bien a una terapia respiratoria vigorosa, en raros casos el suceso fue fatal. Hasta tanto se desarrollen estudios, se recomienda un monitoreo estrecho de FIO₂ y de la determinación de la distribución de Oxígeno en los tejidos en pacientes que reciben Amiodarona.

Pruebas de laboratorio

Puede ocurrir elevación de enzimas hepáticas (GOT Y GPT). Las enzimas hepáticas en pacientes con dosis de mantenimiento relativamente altas deben ser monitoreados regularmente. Las elevaciones significativas persistentes de las enzimas hepáticas o la hepatomegalia debe alertar al médico si considerar la reducción de la dosis de mantenimiento de Amiodarona o discontinuar la terapia.

Amiodarona altera los resultados de las pruebas de función tiroidea, causando un aumento en T4 sérica y en T3 reversa, y una disminución en los niveles de T3 sérica. A pesar de estos cambios bioquímicos, la mayoría de los pacientes permanece clínicamente eutiroideo.

Alteraciones en los electrolitos

Dado que las drogas antiarrítmicas deben ser inefectivas o pueden ser arritmogénicas en pacientes con hipopotasemia, cualquier deficiencia de potasio o magnesio debe corregirse antes de instituir la terapia con Amiodarona.

Raúl Gofréles
Farmacólogo
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.
[Firma]
APODERADO



3701

Carcinogénesis, mutagénesis y daño a la fertilidad

Amiodarona clorhidrato se ha asociado a un aumento estadísticamente significativo y relacionado a la dosis, en la incidencia de tumores tiroideos (adenoma folicular y/o carcinoma) en ratas. La incidencia de tumores tiroideos fue mayor que en el control incluso a la más baja dosis probada de 5 mg/kg/día (aproximadamente 0,08 veces la dosis de mantenimiento máxima recomendada).

Los estudios de mutagenicidad (Ames, micronúcleos y lisogénicos) con Amiodarona fueron negativos.

En un estudio en el cual se administró Amiodarona a ratas macho y hembra, comenzando 9 semanas previas al celo, se observó fertilidad reducida a un nivel de dosis de 90 mg/kg/día (aproximadamente 1,4 veces la dosis de mantenimiento máxima recomendada en humanos).

Embarazo: Categoría D

(ver Advertencias: Hipo o Hipertiroidismo neonatal)

Preparto y parto

No está establecido si el uso de Amiodarona durante el trabajo de parto o el parto tiene efectos adversos inmediatos o retardados. Los estudios preclínicos en roedores no han mostrado efecto en la duración de la gestación o en el parto.

Lactancia

Amiodarona se excreta en la leche materna, sugiriendo que el amamantamiento expone al lactante a una dosis significativa de la droga. En ratas lactantes la administración de Amiodarona a la madre mostró ser menos viable y redujo el peso de las crías. En consecuencia, cuando se indique una terapia con Amiodarona, la madre debe ser advertida de discontinuar el amamantamiento.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de Amiodarona en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso en ancianos

Los estudios clínicos de Amiodarona oral no incluyeron un número suficiente de sujetos de más de 65 años para determinar si responden de forma diferente a los más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, usualmente comenzando por la dosis menor dentro del rango, y considerando la alta frecuencia de función renal, hepática o cardíaca disminuida, las enfermedades concomitantes o alguna otra terapia con drogas.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Aunque sólo se ha investigado un número pequeño de interacciones con otros medicamentos, muchos de estos han demostrado una gran interacción. La posibilidad de interacción con otros debe anticiparse, particularmente para drogas con toxicidad potencial severa, como otros antiarrítmicos. Si estas drogas son necesarias, su dosis debe ser reajustada y, cuando sea apropiado, se debe medir su nivel plasmático.

En vista de la vida media larga y variable de Amiodarona, la posibilidad de interacción existe no solamente con medicación concomitante, sino también con drogas administradas después de la discontinuación de Amiodarona.

Ciclosporinas


Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.

APROBADO

El uso concomitante de Amiodarona y Ciclosporina produce una elevación persistente de las concentraciones de Ciclosporina resultando en elevación de Creatinina, a pesar de la reducción de la dosis de Ciclosporina.

Digitálicos

La administración de Amiodarona a pacientes que reciben terapia con Digoxina regularmente resulta en un aumento en la concentración sérica de Digoxina que puede llegar a niveles tóxicos, con la toxicidad clínica resultante. **Al inicio de la terapia con Amiodarona, la necesidad de una terapia con Digitálicos debe ser reconsiderada y la dosis reducida en aproximadamente un 50%, o discontinuada.** Si el tratamiento con Digitálicos continúa, los niveles séricos deben ser monitoreados estrechamente y los pacientes deben ser examinados en búsqueda de toxicidad. Estas precauciones probablemente se aplican a la administración de Digitoxina también.

Anticoagulantes

En los pacientes que reciben Amiodarona se observa siempre una potenciación de la respuesta anticoagulante de tipo Warfarina, y puede resultar en una hemorragia severa o fatal. **La dosis de anticoagulante debe reducirse de 1/3 a 1/2, y los tiempos de Protrombina deben monitorearse estrechamente.**

Agentes antiarrítmicos

Otras drogas antiarrítmicas, como la Quinidina, Procainamida, Disopiramida y Fenitoína, han sido utilizadas conjuntamente con Amiodarona.

Ha habido casos reportados de un aumento de los niveles en el estado estacionario de Quinidina, Procainamida y Fenitoína durante la terapia concomitante con Amiodarona, En general, cualquier antiarrítmico agregado debe ser iniciado a dosis más bajas que la usual con monitoreo cuidadoso.

En general, la combinación de Amiodarona con otros agentes antiarrítmicos debe ser reservada para pacientes con arritmias ventriculares con riesgo de vida que responden en forma incompleta a un único agente o a Amiodarona, Durante la transferencia a Amiodarona los niveles de dosis de los agentes administrados previamente debe reducirse en un 30 a un 50% varios días después del agregado de Amiodarona, cuando debe comenzar la supresión de la arritmia. La necesidad de continuar con el otro agente antiarrítmico debe ser reconsiderada luego de que se establecieron los efectos de Amiodarona, y se debe intentar la discontinuación. Si el tratamiento continúa, estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados en busca de efectos adversos, especialmente alteraciones de la conducción y exacerbación de las taquiarritmias, en tanto se continúe con Amiodarona. En pacientes tratados con Amiodarona que requieren una terapia antiarrítmica adicional, la dosis inicial de estos agentes debe ser aproximadamente la mitad de la dosis usual recomendada.

Amiodarona debe usarse con precaución en pacientes que reciben agentes β -bloqueantes o antagonistas de Calcio, dada la posible potenciación de la bradicardia, paro sinusal, y bloqueo AV; si fuera necesario, Amiodarona puede seguir siendo administrada luego de la colocación de un marcapasos en pacientes con bradicardia severa o paro sinusal.

CONTRAINDICACIONES

Amiodarona está contraindicada en la disfunción de nodo sinusal severa, causando una marcada bradicardia sinusal; en el bloqueo atrioventricular de segundo y de tercer grado, y cuando los episodios de bradicardia hayan causado síncope (salvo si se ha utilizado en conjunto con un marcapasos)



01

Raúl González
Farmacéutico
M.N. N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPTEL MARTINI S.A.

[Signature]
APROBADO

Amiodarona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.



370

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas han sido relativamente comunes en los pacientes tratados con Amiodarona en dosis relativamente grandes (400 mg/día), ocurriendo en las $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes y causando discontinuación en un 7 a 18%. Las reacciones más serias fueron toxicidad pulmonar, exacerbación de la arritmia u raramente daño hepático serio, pero otros efectos adversos constituyen un problema importante, pero son reversibles con reducción de la dosis o discontinuación de Amiodarona. La mayoría de los efectos adversos son más frecuentes en un tratamiento continuo de 6 meses.

Efectos adversos muy frecuentes:

Gastrointestinales: Náuseas y vómitos, constipación, anorexia.

Dermatológicos: dermatitis solar / fotosensibilidad

Neurológicos: fatiga, temblores / movimientos involuntarios anormales, disminución de la coordinación, ataxia, discinesia, parestesias.

Oftalmológicos: molestias visuales.

Hepáticos: pruebas de funcionalidad anormales

Respiratorios: inflamación o fibrosis pulmonar.

Efectos adversos poco frecuentes:

Tiróideos: hipotiroidismo, hipertiroidismo.

Neurológicos: disminución de la libido, insomnio, jaquecas, desórdenes del sueño.

Cardiovasculares: falla cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, disfunción del nodo SA.

Gastrointestinales: dolor abdominal.

Hepáticos: desórdenes inespecíficos.

Otros: anormalidades en olfato y gusto, edema, salivación anormal, anormalidades en la coagulación.

Efectos adversos muy poco frecuentes:

Coloración azul de la piel, rash, equimosis espontánea, alopecia, hipotensión, y anormalidades en la conducción cardíaca.

SOBREDOSIS

Hubo muy pocos casos de sobredosis con Amiodarona reportados, en los cuales se ingirieron 3 a 8 gramos. No hubo muertes ni secuelas permanentes. Además de las medidas de soporte generales, el ritmo cardíaco y la presión arterial del paciente debe monitorearse, y si ocurre bradicardia, debe usarse un agonista β -adrenérgico o un marcapasos. La hipotensión con una perfusión tisular inadecuada debe ser tratada con agentes inotrópicos positivos y/o vasopresores. Tanto Amiodarona como su metabolito NO son dializables.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA: HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247. HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 658-7777.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente y al abrigo de la luz.


Raúl González
Farmacéutico
M.N. N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martán S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTÁN S.A.

APODERADO



3701

PRESENTACIÓN

AMIODARONA MARTIAN 200 mg comprimidos en envases por 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 500 y 1000 comprimidos siendo estos tres últimos para uso hospitalario.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

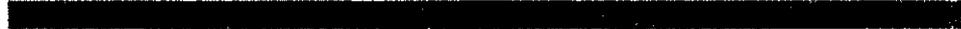
LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.
Av. Córdoba 4694 (1414) Capital Federal
Dirección Técnica: Raúl González - Farmacéutico
Elaborado en: Virgilio 844 - Cap. Fed.
Plaza 939 - Cap. Fed.
Monroe 1378 - Cap. Fed.

Lote:

Vencimiento:

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta"

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



CODIGO ATC: C 01 B D 01


Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martian S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.

AFIDELADO

**AMIODARONA MARTIAN
AMIODARONA
COMPRIMIDOS 200 mg**

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA



FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Amiodarona Martian Comprimidos 200 mg

Componentes por unidad:

Amiodarona Clorhidrato	200,00 mg
Lactosa Monohidrato	50,00 mg
Celulosa Microcristalina	89,30 mg
Almidón Glicolato de Sodio	25,00 mg
Estearato de Magnesio	5,70 mg
Povidona	10,00 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiarrítmico de Clase III

INDICACIONES

Amiodarona está indicada en el tratamiento de arritmias ventriculares recurrentes, fibrilación ventricular recurrente, y taquicardia ventricular hemodinámicamente inestable.

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.

Como en el caso de otros antiarrítmicos, no existe evidencia de que el uso de Amiodarona afecte favorablemente la supervivencia. Debe ser utilizada únicamente por médicos familiarizados con el uso de todo tipo de tratamientos para las arritmias ventriculares con riesgo de vida, y que tengan acceso a monitoreo electrocardiográfico continuo tanto ambulatorio como hospitalario, y a técnicas electrocardiográficas. Debido a la naturaleza del riesgo de vida de las arritmias, las interacciones potenciales con terapias previas, y la exacerbación potencial de la arritmia, el inicio del tratamiento debe llevarse a cabo en una unidad hospitalaria.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Electrofisiología y mecanismo de acción

El efecto antiarrítmico de Amiodarona puede deberse a por lo menos dos propiedades principales: 1) prolongación de la duración del potencial de acción de la célula miocárdica y del período refractario y 2) inhibición α y β -adrenérgica no competitiva.

Amiodarona prolonga la duración del potencial de acción de todas las fibras cardíacas causando una mínima reducción de dV/dt (velocidad ascendente máxima del potencial de acción). El período refractario se prolonga en todos los tejidos cardíacos. Amiodarona incrementa el período refractario cardíaco sin influir en el potencial de membrana residual, excepto en células automáticas donde se reduce la pendiente del prepotencial, generalmente reduciendo la automaticidad. Estos efectos electrofisiológicos se reflejan en una disminución de la frecuencia sinusal del 15 al 20%, un aumento de los

Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martian S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.

APROBADO



3701

intervalos PR y QT de alrededor del 10%, el desarrollo de ondas U, y cambios en el contorno de la onda T. Estos cambios no requieren discontinuación de Amiodarona dado que son evidencia de su acción farmacológica, aunque Amiodarona puede causar bradicardia sinusal marcada o paro sinusal y bloqueo cardíaco. En raras ocasiones, la prolongación QT se ha asociado a un agravamiento de la arritmia.

Hemodinamia

En estudios en animales y después de la administración intravenosa en humanos, Amiodarona relaja el músculo liso vascular, reduce la resistencia vascular periférica, y aumenta levemente el índice cardíaco. Sin embargo después de una dosis oral, Amiodarona no produce cambios significativos en la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), incluso en pacientes con FEVI disminuida. Luego de una administración intravenosa aguda en humanos, Amiodarona puede tener un leve efecto inotrópico negativo.

Farmacocinética

Luego de una administración oral en humanos, Amiodarona es absorbida en forma lenta y variable. La biodisponibilidad de Amiodarona es de aproximadamente un 50%, pero ha variado entre 35 y 65% en diversos estudios. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan luego de 3 a 7 horas de la administración de una dosis única. A pesar de esto, el inicio de la acción puede ocurrir en 2 a 3 días, pero más comúnmente toma de 1 a 3 semanas, incluso con dosis de carga. Las concentraciones plasmáticas con una administración crónica de 100 a 600 mg/día son aproximadamente proporcionales a la dosis, con un aumento de 0,5 mg/l por cada 100 mg diarios. Esto sin embargo incluye una variabilidad individual considerable. Los alimentos aumentan el grado de absorción de Amiodarona, disminuyendo el tiempo de la concentración plasmática pico ($T_{m\acute{a}x}$) en un 37%. El área bajo la curva (ABC) y la concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) principales de Desetilamiodarona aumentaron en un 55% (58% a 101%) y un 32% (4% a 84%) respectivamente, pero no hubo cambios en el $T_{m\acute{a}x}$ en presencia de alimentos.

Amiodarona tiene un volumen de distribución muy grande pero variable, promediando los 60 L/kg, debido a la acumulación en diferentes sitios, especialmente tejido adiposo y órganos altamente perfundidos, como el hígado, pulmón, y bazo. Se identificó un metabolito principal de Amiodarona, Desetilamiodarona (DEA) en el hombre; se acumula en mayor cantidad en casi todos los tejidos. No hay datos disponibles de la actividad de DEA en humanos, pero en animales, tiene efectos electrofisiológicos y antiarrítmicos significativos, en general similares a Amiodarona. El rol preciso y la contribución de DEA a la actividad antiarrítmica de la Amiodarona oral no se conocen con certeza. El desarrollo de efectos ventriculares de Clase III luego de una administración oral de Amiodarona en humanos se correlaciona más con la acumulación de DEA que con la acumulación de Amiodarona.

Amiodarona se elimina principalmente por metabolismo hepático y excreción biliar, y la excreción urinaria de Amiodarona y de DEA es insignificante. Amiodarona y DEA no son dialisables.

En estudios clínicos de 2 a 7 días, el Clearance de Amiodarona luego de una administración intravenosa en pacientes con VT y VF osciló entre 220 y 440 ml/h/kg. La edad, el sexo, la enfermedad renal y la cirrosis hepática no tienen efectos marcados en la disposición de Amiodarona o DEA. El daño renal no influye en la farmacocinética de Amiodarona. Luego de una dosis única de Amiodarona intravenosa en pacientes cirróticos, se observan $C_{m\acute{a}x}$ y concentraciones promedio significativamente menores para DEA, pero los


Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martian S.

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.


APODIADO

niveles de la Amiodarona permanecen inalterados. Sujetos normales mayores de 65 años de edad mostraron Clearance menores (alrededor de 100 ml/h/kg) que los sujetos más jóvenes (alrededor de 150 ml/h/kg), y un aumento en el $t_{1/2}$ de 20 a 47 días. En pacientes con disfunción ventricular izquierda severa, la farmacocinética de Amiodarona no se altera significativamente pero el $t_{1/2}$ de DEA se prolonga. Aunque no se ha definido un ajuste de dosis en pacientes con anomalías renales, hepáticas o cardíacas durante el tratamiento crónico con Amiodarona, es prudente efectuar un monitoreo clínico para pacientes ancianos y para aquellos con disfunción ventricular izquierda severa. Luego de una administración única en 12 pacientes sanos, Amiodarona exhibió una farmacocinética multicompartmental con una vida media de eliminación aparente en plasma de 58 días para Amiodarona, y de 36 días para su metabolito activo DEA. En pacientes luego de la discontinuación de una terapia crónica, Amiodarona mostró tener una eliminación bifásica con una reducción inicial a la mitad de los niveles plasmáticos luego de 2,5 a 10 días. Una fase de eliminación plasmática mucho más lenta muestra una vida media del compuesto madre que oscila entre 26 a 107 días, con un promedio de 53 días, y la mayoría de los pacientes en el rango de 40 a 55 días. En ausencia de un período de acumulación, la concentración plasmática en el estado estacionario a una dosis oral constante, puede alcanzarse entre los 130 y los 535 días, con un promedio de 265 días. Para el metabolito, la vida media de eliminación plasmática promedio fue de aproximadamente 61 días. Estos datos probablemente reflejan una eliminación inicial de la droga de los tejidos bien perfundidos (fase de 2,5 a 10 días), seguida de una fase terminal que representa la eliminación extremadamente lenta de los compartimientos poco perfundidos, como la grasa.

La variación considerable entre individuos en ambas fases de eliminación, tanto como la incertidumbre de qué compartimiento es crítico para el efecto de la droga, requiere atención acerca de las respuestas individuales una vez que se alcanza el control de la arritmia con la acumulación de dosis, debido a que el mantenimiento de la dosis correcta está determinado en parte por las tasas de eliminación. Las dosis diarias de mantenimiento de Amiodarona deben basarse en los requerimientos individuales de cada paciente.

Amiodarona y su metabolito tienen una transferencia transplacentaria limitada de aproximadamente 10 a 50%. El compuesto madre y su metabolito se han detectado en leche materna.

Amiodarona se une en alta proporción a proteínas plasmáticas (aproximadamente 96%)

Aunque los efectos electrofisiológicos como la prolongación QTc, pueden observarse a las pocas horas de administrar una dosis parenteral de Amiodarona, los efectos en el ritmo anormal no se observan antes de los 2 o 3 días y usualmente requieren de 1 a 3 semanas, incluso cuando se usa una dosis de carga. Puede haber un aumento continuo en el efecto por largos períodos. Hay evidencia de que el tiempo requerido para observar el efecto es más corto cuando se usa un régimen de dosis acumuladas.

Consistentemente con la tasa de eliminación lenta, el efecto antiarrítmico persiste por semanas o meses después de que Amiodarona se discontinúa, pero el tiempo de recurrencia es variable e impredecible. En general, cuando la droga vuelve a administrarse luego de la recurrencia de la arritmia, el control de la misma se establece relativamente más rápido comparado con la respuesta inicial, presumiblemente debido a que las reservas tisulares no fueron agotadas al momento de la recurrencia.



370


Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.030
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.

APODERADO



3701

Farmacodinamia

No existe una relación bien establecida entre la concentración plasmática y la efectividad, pero aparentemente concentraciones muy por debajo de 1 mg/l son inefectivas y no se necesitan generalmente concentraciones mayores a 2,5 mg/l. La disminución de las dosis individuales y el descenso de las concentraciones plasmáticas puede resultar en la pérdida de control de la arritmia. Algunas observaciones han sugerido una relación con la concentración o la dosis con los efectos colaterales como fibrosis pulmonar, elevación de las enzimas hepáticas, depósitos en la córnea y pigmentación facial, neuropatía periférica, y efectos gastrointestinales y en el sistema nervioso central.

Efectividad del monitoreo

La predicción de la efectividad de cualquier agente antiarrítmico en la prevención a largo plazo de la taquicardia ventricular recurrente y la fibrilación ventricular es dificultoso y controversial, con la recomendación de investigadores altamente calificados de usar el monitoreo ambulatorio, la estimulación eléctrica programada con diferentes regímenes de estimulación, o una combinación de estas para obtener una respuesta. No hay actualmente consenso en muchos aspectos acerca de cómo alcanzar la efectividad, pero sí lo hay en varios aspectos:

1- Si un paciente con un historial de paro cardíaco no manifiesta una arritmia hemodinámicamente inestable durante el monitoreo electrocardiográfico previo al tratamiento, la determinación de la efectividad de Amiodarona requiere una aproximación provocada, tanto estimulación eléctrica programada (EEP) como ejercida.

2- Cuando no se ha establecido si la provocación es necesaria en pacientes que manifiestan su arritmia con riesgo de vida espontáneamente, pero hay razones para considerar EEP u otra provocación en estos pacientes.

En la fracción de pacientes cuya arritmia inducible por EEP puede transformarse en no inducible con Amiodarona, la prognosis ha resultado excelente casi uniformemente, con muy poca recurrencia (taquicardia ventricular o muerte súbita). Más controvertido es el significado de la inducibilidad continua. Ha habido una impresión de que la inducibilidad continua en pacientes que reciben Amiodarona no puede predecir una prognosis pobre, pero de hecho muchos observadores han encontrado alta recurrencia en pacientes que permanecen inducibles que en los que no. Se han propuesto numerosos criterios para identificar a los pacientes que permanecen inducibles pero que no obstante aparentemente no evolucionan bien con Amiodarona. Estos criterios incluyen incremento en la dificultad de inducción, que se ha reportado que predicen un grado menor de recurrencia, y habilidad para tolerar la taquicardia ventricular inducida sin síntomas severos, el hallazgo de que se correlaciona con mejor sobrevida pero no con menor recurrencia. Dado que estos criterios requieren confirmación y un posterior estudio en general, una inducción *fácil* o una tolerancia *pobre* de la arritmia inducida debiera sugerir la consideración de la necesidad de revisar el tratamiento.

Varios indicadores de sucesos no basados en EEP también se han sugerido, incluyendo la eliminación completa de toda taquicardia ventricular no sostenida en el monitoreo ambulatorio y una tasa de latidos ventriculares prematuros muy baja (menor a 1 latido ventricular prematuro cada 1000 latidos normales)

En tanto estos puntos permanezcan sin ser establecidos para Amiodarona, como para otros agentes, el médico que prescribe Amiodarona debe tener

Raúl González
Farmacéutico
M.N. N° 11.030
Director Técnico
Laboratorio Kampel Aiantian S

LABORATORIO KAMPEL AIAN TIAN S.A.
Aprobado



7 0 1

acceso (directo o a través de referencia) y familiaridad con el rango total de procedimientos de evaluación utilizados en el cuidado de pacientes que sufren arritmias con riesgo de vida.

Es difícil describir la efectividad de Amiodarona, dado que depende de la arritmia específica tratada, los criterios de suceso utilizados, la enfermedad cardíaca subyacente del paciente, el número de drogas probadas anteriormente, la duración del seguimiento, la dosis de Amiodarona, el uso de agentes antiarrítmicos adicionales, y muchos otros factores. Como Amiodarona ha sido estudiado principalmente en pacientes con arritmias ventriculares con riesgo de vida refractarias, en las cuales la terapia con drogas debe ser elegida en la base de la respuesta y no puede ser asignada arbitrariamente, las comparaciones al azar con otros agentes o placebos no han sido posibles. Los reportes de series de pacientes con antecedentes de paro cardíaco y con un seguimiento de un año o más mostraron mortalidad debida a arritmia muy variable, oscilando entre menos de 5% hasta más del 30%, con la mayoría comprendidos entre 10% a 15%. La recurrencia de la arritmia fatal o no, también fue muy variable, y dependiente del EEP y otras medidas, y también dependiente de que los pacientes que no respondieron inicialmente estén incluidos. En la mayoría de los casos, considerando sólo a los pacientes que respondieron lo suficientemente bien como para ubicarlos en tratamientos a largo plazo, la recurrencia osciló entre 20 a 40% en las series cuyo seguimiento fue de un año o más.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Considerando las propiedades farmacocinéticas únicas, la dificultad de ajustar un cronograma de dosis y la severidad de los efectos adversos si los pacientes no son monitoreados adecuadamente, Amiodarona debe ser administrada por médicos que posean experiencia en el tratamiento de arritmias con riesgo de vida, que estén familiarizados con los riesgos y beneficios de la terapia, y que tengan acceso a un monitoreo adecuado de la efectividad y de los efectos adversos del tratamiento.

Para asegurar que el efecto antiarrítmico se observará sin esperar varios meses, se requieren dosis de carga. No se ha determinado un cronograma de dosis para Amiodarona. Dado los efectos de los alimentos sobre la absorción, Amiodarona debe administrarse lejos de las comidas.

Para arritmias ventriculares con riesgo de vida, tal como la fibrilación ventricular o la taquicardia ventricular hemodinámicamente inestable: Se indica un monitoreo estrecho durante la fase de carga, y debe ser llevado a cabo en un centro hospitalario. Se requiere una dosis de carga de 800 a 1600 mg/día durante 1 a 3 semanas, hasta que la respuesta inicial ocurre. (Se sugiere una administración de Amiodarona en dosis divididas y con las comidas cuanto las dosis totales diarias son de 1000 mg o mayores o cuando ocurre intolerancia gastrointestinal)

Antes de iniciar la terapia con Amiodarona, se debe intentar la discontinuación gradual de los agentes antiarrítmicos previos. Cuando se alcanza un control adecuado de la arritmia, o los efectos adversos son prominentes, se debe reducir la dosis a 600 - 800 mg/día durante un mes y luego una dosis de mantenimiento de 400 mg/día. En cada paciente, la dosis de mantenimiento debe ser determinada de acuerdo al efecto antiarrítmico, registros de Holter y/o estimulación eléctrica programada, y a la tolerancia del paciente.

Cuando se requieren ajustes de dosis, el paciente debe ser monitoreado estrechamente por un período extendido, dado que la vida media larga y

Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11,030
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.

RAÚL GONZÁLEZ

variable de Amiodarona dificulta la predicción del tiempo requerido para alcanzar un nuevo nivel de estado estacionario de la droga.



3701

ADVERTENCIAS

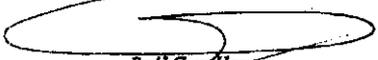
Amiodarona debe utilizarse solamente en pacientes que sufren arritmias con riesgo de vida, dado que su uso está acompañado de toxicidad sustancial.

Amiodarona tiene diferentes toxicidades potencialmente fatales, la más importante de las cuales es la toxicidad pulmonar (neumonitis por hipersensibilidad o neumonitis alveolar o intersticial) que ha resultado en la enfermedad clínicamente manifiesta en un rango de 10 a 17% en alguna de las series de pacientes con arritmias ventriculares que recibieron dosis de alrededor de 400 mg/día, y en la capacidad anormal de difusión sin síntomas en un porcentaje muy alto de pacientes. La toxicidad pulmonar ha sido fatal en aproximadamente el 10% del tiempo. El daño hepático es común con Amiodarona, pero es usualmente leve y se evidencia solamente por valores anormales de las enzimas hepáticas. Puede ocurrir, sin embargo, enfermedad hepática, y ha sido fatal en algunos casos. Como otros antiarrítmicos, Amiodarona puede exacerbar la arritmia, por ejemplo logrando que la arritmia sea menos tolerada o su reversión más dificultosa. Esto ha ocurrido en 2 a 5% de los pacientes en varias series, y se ha observado bloqueo cardíaco significativo o bradicardia sinusal en 2 a 5%. Aunque la frecuencia de estos eventos pro arrítmicos no aparentan ser mayores con Amiodarona que con otros agentes usados en esta población, los efectos se prolongan cuando ocurren. Incluso en pacientes con alto riesgo de muerte por arritmia, en los cuales la toxicidad de Amiodarona es un riesgo aceptable, Amiodarona produce problemas de manejo más importantes que los que podría dar el riesgo de muerte en una población con riesgo de muerte súbita, por lo cual debe hacerse un esfuerzo por utilizar agentes alternativos antes.

La dificultad en el uso de Amiodarona en forma efectiva y segura establece un riesgo significativo para el paciente. Los pacientes con las arritmias indicadas deben ser hospitalizados mientras se administra la dosis de carga de Amiodarona, y generalmente la respuesta requiere una semana como mínimo, usualmente dos o más. Debido a que la absorción y la eliminación son variables, la selección de la dosis de mantenimiento es difícil, y no es usual que requiera una disminución de la dosis o discontinuación del tratamiento. El tiempo al que una arritmia con riesgo de vida previamente controlada producirá recurrencia luego de la discontinuación o ajuste de la dosis es impredecible, oscilando de semanas a meses. El paciente está obviamente en gran riesgo durante este tiempo y puede necesitar hospitalización prolongada. Los intentos de sustituir con otros agentes antiarrítmicos cuando Amiodarona debe dejar de administrarse es dificultoso por el gradual pero impredecible cambio en la carga corporal de Amiodarona. Un problema similar ocurre cuando Amiodarona no es efectiva, aún así establece un riesgo de interacción cuando cualquier tratamiento subsecuente se inicia.

Toxicidad pulmonar

Amiodarona puede causar un síndrome clínico de disnea progresiva acompañada por datos funcionales, radiográficos y patológicos consistentes con toxicidad pulmonar, cuya frecuencia varía de 2 a 7% en la mayoría de los reportes publicados, pero es tan alta como 10 a 17% en algunos reportes. En consecuencia, cuando se inicia una terapia con Amiodarona, se deben realizar radiografías de pecho, y pruebas de función pulmonar incluyendo capacidad de difusión. El paciente debe regresar para un examen físico y radiografía de pecho cada 3 a 6 meses.


Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martán S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTÁN S.A.




37 01

el lavado broncoalveolar, la biopsia pulmonar transbronquial y/o biopsia a pulmón abierto pueden ser necesarias para confirmar el diagnóstico, especialmente en esos casos en los que no existe terapia alternativa disponible. Si se diagnostica neumonitis por hipersensibilidad inducida por Amiodarona, la misma debe ser discontinuada, y se debe instituir un tratamiento con esteroides. Si se diagnostica neumonitis alveolar/intersticial, se debe instituir una terapia con esteroides y preferentemente, discontinuar Amiodarona, o reducir su dosis al mínimo. En algunos pacientes, el reestímulo a una dosis menor no resultó en el retorno de la neumonitis alveolar/intersticial, sin embargo, en algunos pacientes (quizás por el daño alveolar severo), las lesiones pulmonares no fueron reversibles.

Arritmia agravada

Amiodarona, como otros antiarrítmicos, puede causar una exacerbación severa de la arritmia, un riesgo que se ve acentuado por la presencia de otros antiarrítmicos concomitantes. Se ha reportado exacerbación en alrededor de 2 a 5% en la mayoría de las series de pacientes, e incluyó fibrilación ventricular nueva, taquicardia ventricular creciente, aumento de la resistencia a la cardioversión, y taquicardia ventricular polimórfica asociada a prolongación QT (Torsada de Pointes). Además, Amiodarona ha causado bradicardia sintomática o paro sinusal con supresión del foco de escape en el 2 a 4% de los pacientes.

Daño hepático

Se observan frecuentemente elevaciones de los niveles de enzimas hepáticas en pacientes expuestos a Amiodarona y en la mayoría de los casos son sintomáticos. Si el aumento excede tres veces el valor normal, o dos veces en pacientes con nivel basal elevado, se debe considerar la discontinuación de Amiodarona o la reducción de la dosis. En unos pocos casos en los cuales se efectuó biopsia, la histología ha mostrado las características de hepatitis alcohólica o cirrosis. La falla hepática ha sido raramente la causa de muerte en pacientes tratados con Amiodarona.

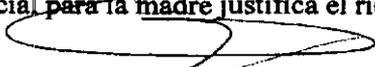
Pérdida de la visión

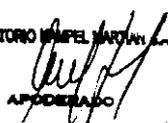
Se han reportado casos de neuropatía óptica y/o neuritis óptica, usualmente resultantes en daño visual, en pacientes tratados con Amiodarona. En algunos casos, el daño visual progresó hasta ceguera permanente. La neuropatía óptica y/o neuritis puede ocurrir en cualquier momento luego de la iniciación de la terapia. No se ha establecido claramente una relación causal con la droga. Si aparecen síntomas de daño visual, como cambios en la agudeza visual y disminución de la visión periférica, se recomienda un examen oftalmológico. La aparición de neuropatía óptica y/o neuritis lleva a reevaluar el uso de Amiodarona. Los riesgos y complicaciones de la terapia antiarrítmica con Amiodarona deben ser comparados con sus beneficios en los pacientes cuyas vidas se ven amenazadas por arritmias cardíacas. Se recomienda un examen oftalmológico, incluyendo una fundoscopia, durante el uso de Amiodarona.

Hipo o Hipertiroidismo neonatal

Amiodarona puede causar daño fetal si es administrado a una embarazada. Aunque el uso de Amiodarona durante el embarazo no es común, ha habido un pequeño número de reportes publicados de hipo e hipertiroidismo congénito. Si Amiodarona es usado durante el embarazo, o la paciente se embaraza durante el tratamiento con Amiodarona, se le debe advertir del daño potencial al feto.

En general, Amiodarona debe usarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo desconocido para el feto.


Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martán S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTÁN

APODERADO



PRECAUCIONES

Daño en la visión

Neuropatía óptica y/o neuritis

Se han reportado casos de neuropatía óptica y neuritis óptica.

Micro depósitos en la córnea

Los micro depósitos en la córnea aparecen en la mayoría de los adultos tratados con Amiodarona, usualmente son discernibles sólo mediante exámenes específicos, pero dan lugar a síntomas como halos visuales o visión borrosa en el 10% de los pacientes. Los micro depósitos en la córnea son reversibles con la reducción de la dosis o la finalización del tratamiento. Los depósitos asintomáticos únicamente no son razón para reducir la dosis o discontinuar la droga.

Neurológicas

La administración crónica de Amiodarona por vía oral en raros casos lleva al desarrollo de neuropatía periférica, la cual puede resolver cuando se discontinúa la droga, pero esta resolución es lenta e incompleta.

Fotosensibilidad

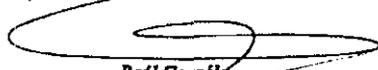
Amiodarona ha inducido fotosensibilización en alrededor del 10% de los pacientes, debe utilizarse algún método de protección como cremas con filtro solar o ropa protectora. Durante un tratamiento a largo plazo, puede ocurrir un oscurecimiento azul-grisáceo en la piel expuesta. El riesgo se incrementa en pacientes con excesiva exposición solar, y puede relacionarse a las dosis acumuladas y a la duración de la terapia.

Anormalidades tiroideas

Amiodarona inhibe la conversión periférica de Tiroxina (T4) a Triiodotironina (T3) y puede causar niveles aumentados de tiroxina, niveles disminuidos de Triiodotironina y niveles aumentados de T3 reversa inactiva en pacientes clínicamente eutiroideos. También es una fuente potencial de grandes cantidades de yodo inorgánico. Debido a la liberación de yodo inorgánico, o quizás por otras razones, Amiodarona puede causar tanto hipertiroidismo como hipotiroidismo. La función tiroidea debe monitorearse antes del tratamiento y periódicamente después, particularmente en pacientes ancianos, y en cualquier paciente con antecedentes de nódulos tiroideos, bocio u otra disfunción tiroidea. Debido a la lenta eliminación de Amiodarona y sus metabolitos, los altos niveles plasmáticos de yodo, la función tiroidea alterada y las pruebas de función tiroidea anormales persistirán por varias semanas o incluso meses luego del retiro de Amiodarona.

Se ha reportado hipotiroidismo en 2 a 4% de los pacientes en la mayoría de las series, pero en algunas entre el 8 y el 10%. Esta condición debe identificarse por síntomas clínicos relevantes y particularmente por los niveles séricos elevados de TSH. En algunos pacientes clínicamente hipotiroideos tratados con Amiodarona, los valores del índice de Tiroxina libre pueden ser normales. El hipotiroidismo se maneja mejor con una reducción de la dosis de Amiodarona y/o suplementos de hormona tiroidea. Sin embargo, la terapia debe ser individualizada, y puede ser necesario discontinuar Amiodarona en algunos pacientes.

El hipertiroidismo ocurre en alrededor del 2% de los pacientes que reciben Amiodarona, pero la incidencia puede ser mayor en pacientes con una ingesta dietaria previa de yodo inadecuada. El hipertiroidismo inducido por Amiodarona usualmente pone en mayor riesgo al paciente que el hipotiroidismo debido a la posibilidad de ataque de arritmia o agravamiento. De hecho, SI ALGUN SIGNO NUEVO DE ARRITMIA APARECE DEBE


Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.030
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.


APODADO

CONSIDERARSE LA POSIBILIDAD DE APARICIÓN DE HIPERTIROIDISMO. El hipertiroidismo se identifica mejor mediante signos y síntomas clínicos relevantes, acompañados usualmente por un RIA con niveles elevados de T3 sérica, y consecuentes elevaciones de T4 sérica y un nivel subnormal de TSH sérico (usando un ensayo suficientemente sensible)



01

El hallazgo de una respuesta plana de TSH a TRH es confirmatoria de hipertiroidismo y debe realizarse en casos equívocos. Dado que los ataques de arritmia pueden acompañar al hipertiroidismo inducido por Amiodarona, se indica un tratamiento médico agresivo, que incluye si fuera posible, reducción de la dosis o retiro de Amiodarona. La institución de drogas antitiroideas, bloqueantes β -adrenérgicos y/o corticoesteroides temporarios puede ser necesaria. La acción de drogas antitiroideas debe ser especialmente demorada en la tirotoxicosis inducida por Amiodarona debido a las cantidades sustanciales de hormonas tiroideas preformadas almacenadas en la glándula. La terapia con yodo radiactivo está contraindicada debido a la reducida captación de yodo radiactivo asociado con el hipertiroidismo inducido por Amiodarona. La experiencia con cirugía tiroidea en estos casos es extremadamente limitada, y esta forma de terapia desencadena el riesgo teórico de inducción de tormenta tiroidea. El hipertiroidismo inducido por Amiodarona está seguido de un período transitorio de hipotiroidismo.

Cirugía

Agentes anestésicos volátiles: Se recomienda un estrecho monitoreo perioperativo en pacientes que se someterán a anestesia general y que están siendo tratados con Amiodarona, dado que pueden ser más sensibles a la depresión miocárdica y a los efectos sobre la conducción de los anestésicos inhalatorios halogenados.

Hipotensión post bypass: Se han reportado raros casos de hipotensión hasta la discontinuación del bypass cardiopulmonar durante la cirugía a corazón abierto en pacientes que recibieron Amiodarona. La relación de este evento con la terapia con Amiodarona es desconocida.

Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA): Se han reportado casos de SDRA postoperatorios en pacientes que recibían terapia con Amiodarona y que fueron sometidos a cirugía tanto cardíaca como no cardíaca. Aunque en general los pacientes responden bien a una terapia respiratoria vigorosa, en raros casos el suceso fue fatal. Hasta tanto se desarrollen estudios, se recomienda un monitoreo estrecho de FiO_2 y de la determinación de la distribución de Oxígeno en los tejidos en pacientes que reciben Amiodarona.

Pruebas de laboratorio

Puede ocurrir elevación de enzimas hepáticas (GOT Y GPT). Las enzimas hepáticas en pacientes con dosis de mantenimiento relativamente altas deben ser monitoreados regularmente. Las elevaciones significativas persistentes de las enzimas hepáticas o la hepatomegalia debe alertar al médico si considerar la reducción de la dosis de mantenimiento de Amiodarona o discontinuar la terapia.

Amiodarona altera los resultados de las pruebas de función tiroidea, causando un aumento en T4 sérica y en T3 reversa, y una disminución en los niveles de T3 sérica. A pesar de estos cambios bioquímicos, la mayoría de los pacientes permanece clínicamente eutiroides.

Alteraciones en los electrolitos

Dado que las drogas antiarrítmicas deben ser inefectivas o pueden ser arritmogénicas en pacientes con hipopotasemia, cualquier deficiencia de potasio o magnesio debe corregirse antes de instituir la terapia con Amiodarona.

Raúl González
Farmacéutico
M.N. N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martian S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.
APODERADO

Carcinogénesis, mutagénesis y daño a la fertilidad

Amiodarona clorhidrato se ha asociado a un aumento estadísticamente significativo y relacionado a la dosis, en la incidencia de tumores tiroideos (adenoma folicular y/o carcinoma) en ratas. La incidencia de tumores tiroideos fue mayor que en el control incluso a la más baja dosis probada de 5 mg/kg/día (aproximadamente 0,08 veces la dosis de mantenimiento máxima recomendada).

Los estudios de mutagenicidad (Ames, micronúcleos y lisogénicos) con Amiodarona fueron negativos.

En un estudio en el cual se administró Amiodarona a ratas macho y hembra, comenzando 9 semanas previas al celo, se observó fertilidad reducida a un nivel de dosis de 90 mg/kg/día (aproximadamente 1,4 veces la dosis de mantenimiento máxima recomendada en humanos).

Embarazo: Categoría D

(ver Advertencias: Hipo o Hipertiroidismo neonatal)

Preparto y parto

No está establecido si el uso de Amiodarona durante el trabajo de parto o el parto tiene efectos adversos inmediatos o retardados. Los estudios preclínicos en roedores no han mostrado efecto en la duración de la gestación o en el parto.

Lactancia

Amiodarona se excreta en la leche materna, sugiriendo que el amamantamiento expone al lactante a una dosis significativa de la droga. En ratas lactantes la administración de Amiodarona a la madre mostró ser menos viable y redujo el peso de las crías. En consecuencia, cuando se indique una terapia con Amiodarona, la madre debe ser advertida de discontinuar el amamantamiento.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de Amiodarona en pacientes pediátricos no ha sido establecida.

Uso en ancianos

Los estudios clínicos de Amiodarona oral no incluyeron un número suficiente de sujetos de más de 65 años para determinar si responden de forma diferente a los más jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los ancianos y los pacientes más jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa, usualmente comenzando por la dosis menor dentro del rango, y considerando la alta frecuencia de función renal, hepática o cardíaca disminuida, las enfermedades concomitantes o alguna otra terapia con drogas.

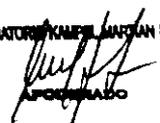
INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Aunque sólo se ha investigado un número pequeño de interacciones con otros medicamentos, muchos de estos han demostrado una gran interacción. La posibilidad de interacción con otros debe anticiparse, particularmente para drogas con toxicidad potencial severa, como otros antiarrítmicos. Si estas drogas son necesarias, su dosis debe ser reajustada y, cuando sea apropiado, se debe medir su nivel plasmático.

En vista de la vida media larga y variable de Amiodarona, la posibilidad de interacción existe no solamente con medicación concomitante, sino también con drogas administradas después de la discontinuación de Amiodarona.

Ciclosporinas


Radil González
Farmacéutico
M.N. N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Maritan S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARITAN S.A.

APROBADO



3701

El uso concomitante de Amiodarona y Ciclosporina produce una elevación persistente de las concentraciones de Ciclosporina resultando en elevación de Creatinina, a pesar de la reducción de la dosis de Ciclosporina.

Digitálicos

La administración de Amiodarona a pacientes que reciben terapia con Digoxina regularmente resulta en un aumento en la concentración sérica de Digoxina que puede llegar a niveles tóxicos, con la toxicidad clínica resultante. **Al inicio de la terapia con Amiodarona, la necesidad de una terapia con Digitálicos debe ser reconsiderada y la dosis reducida en aproximadamente un 50%, o discontinuada.** Si el tratamiento con Digitálicos continúa, los niveles séricos deben ser monitoreados estrechamente y los pacientes deben ser examinados en búsqueda de toxicidad. Estas precauciones probablemente se aplican a la administración de Digitoxina también.

Anticoagulantes

En los pacientes que reciben Amiodarona se observa siempre una potenciación de la respuesta anticoagulante de tipo Warfarina, y puede resultar en una hemorragia severa o fatal. **La dosis de anticoagulante debe reducirse de 1/3 a 1/2, y los tiempos de Protrombina deben monitorearse estrechamente.**

Agentes antiarrítmicos

Otras drogas antiarrítmicas, como la Quinidina, Procainamida, Disopiramida y Fenitoína, han sido utilizadas conjuntamente con Amiodarona.

Ha habido casos reportados de un aumento de los niveles en el estado estacionario de Quinidina, Procainamida y Fenitoína durante la terapia concomitante con Amiodarona. En general, cualquier antiarrítmico agregado debe ser iniciado a dosis más bajas que la usual con monitoreo cuidadoso.

En general, la combinación de Amiodarona con otros agentes antiarrítmicos debe ser reservada para pacientes con arritmias ventriculares con riesgo de vida que responden en forma incompleta a un único agente o a Amiodarona. Durante la transferencia a Amiodarona los niveles de dosis de los agentes administrados previamente debe reducirse en un 30 a un 50% varios días después del agregado de Amiodarona, cuando debe comenzar la supresión de la arritmia. La necesidad de continuar con el otro agente antiarrítmico debe ser reconsiderada luego de que se establecieron los efectos de Amiodarona, y se debe intentar la discontinuación. Si el tratamiento continúa, estos pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados en busca de efectos adversos, especialmente alteraciones de la conducción y exacerbación de las taquiarritmias, en tanto se continúe con Amiodarona. En pacientes tratados con Amiodarona que requieren una terapia antiarrítmica adicional, la dosis inicial de estos agentes debe ser aproximadamente la mitad de la dosis usual recomendada.

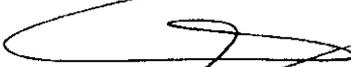
Amiodarona debe usarse con precaución en pacientes que reciben agentes β -bloqueantes o antagonistas de Calcio, dada la posible potenciación de la bradicardia, paro sinusal, y bloqueo AV; si fuera necesario, Amiodarona puede seguir siendo administrada luego de la colocación de un marcapasos en pacientes con bradicardia severa o paro sinusal.

CONTRAINDICACIONES

Amiodarona está contraindicada en la disfunción de nodo sinusal severa, causando una marcada bradicardia sinusal; en el bloqueo atrioventricular de segundo y de tercer grado, y cuando los episodios de bradicardia hayan causado síncope (salvo si se ha utilizado en conjunto con un marcapasos)



7 0 1


Raúl González
Farmacólogo
M.N.: N° 11.050
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.

APOCRAFOS

Amiodarona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la droga.



3701

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas han sido relativamente comunes en los pacientes tratados con Amiodarona en dosis relativamente grandes (400 mg/día), ocurriendo en las $\frac{3}{4}$ partes de los pacientes y causando discontinuación en un 7 a 18%. Las reacciones más serias fueron toxicidad pulmonar, exacerbación de la arritmia u raramente daño hepático serio, pero otros efectos adversos constituyen un problema importante, pero son reversibles con reducción de la dosis o discontinuación de Amiodarona. La mayoría de los efectos adversos son más frecuentes en un tratamiento continuo de 6 meses.

Efectos adversos muy frecuentes:

Gastrointestinales: Náuseas y vómitos, constipación, anorexia.

Dermatológicos: dermatitis solar / fotosensibilidad

Neurológicos: fatiga, temblores / movimientos involuntarios anormales, disminución de la coordinación, ataxia, discinesia, parestesias.

Oftalmológicos: molestias visuales.

Hepáticos: pruebas de funcionalidad anormales

Respiratorios: inflamación o fibrosis pulmonar.

Efectos adversos poco frecuentes:

Tiróideos: hipotiroidismo, hipertiroidismo.

Neurológicos: disminución de la libido, insomnio, jaquecas, desórdenes del sueño.

Cardiovasculares: falla cardíaca congestiva, arritmias cardíacas, disfunción del nodo SA.

Gastrointestinales: dolor abdominal.

Hepáticos: desórdenes inespecíficos.

Otros: anomalías en olfato y gusto, edema, salivación anormal, anomalías en la coagulación.

Efectos adversos muy poco frecuentes:

Coloración azul de la piel, rash, equimosis espontánea, alopecia, hipotensión, y anomalías en la conducción cardíaca.

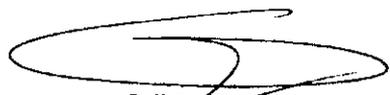
SOBREDOSIS

Hubo muy pocos casos de sobredosis con Amiodarona reportados, en los cuales se ingirieron 3 a 8 gramos. No hubo muertes ni secuelas permanentes. Además de las medidas de soporte generales, el ritmo cardíaco y la presión arterial del paciente debe monitorearse, y si ocurre bradicardia, debe usarse un agonista β -adrenérgico o un marcapasos. La hipotensión con una perfusión tisular inadecuada debe ser tratada con agentes inotrópicos positivos y/o vasopresores. Tanto Amiodarona como su metabolito NO son dializables.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA: HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666 / 2247.HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 658-7777.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente y al abrigo de la luz.


Raúl González
Farmacéutico
M.N.: N° 11.030
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martini S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTINI S.A.




3701

PRESENTACIÓN

AMIODARONA MARTIAN 200 mg comprimidos en envases por 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 500 y 1000 comprimidos siendo estos tres últimos para uso hospitalario.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°:

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.
Av. Córdoba 4694 (1414) Capital Federal
Dirección Técnica: Raúl González - Farmacéutico
Elaborado en: Virgilio 844 - Cap. Fed.
Plaza 939 - Cap. Fed.
Monroe 1378 - Cap. Fed.

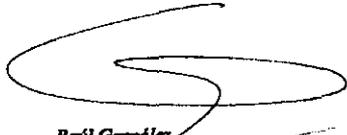
Lote:

Vencimiento:

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta"

MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

CODIGO ATC: C 01 B D 01


Raúl González
Farmacéutico
M.N. N° 11-850
Director Técnico
Laboratorio Kampel Martian S.A.

LABORATORIO KAMPEL MARTIAN S.A.

APODERADO

EXPEDIENTE :	1-0047-0000-001675-03-4	ENCUADRE	1.2.1.a
LABORATORIO:	LABORATORIO LKM S.A.		
PRODUCTO:	AMIODARONA MARTIAN		

Acreditación de la Representación Legal
No corresponde.

Acreditación de Personería
Se constata por medio de la consulta a la base de datos de esta Administración Nacional.

Documentación probatoria del consumo del Producto similar en el mercado interno de un País que integra la nómina del Anexo I del Decreto 150/92, según RC 748/92 (MSAS) y 988/92 (MEyOSP)(Evidencia de Comercialización).

La documentación que acredita el consumo de una especialidad medicinal similar aprobada por INAME se acompaña a fs. 47/48.

Encuadre del trámite
El presente trámite se encuadra en el artículo 3° del Decreto 150/92.

Intervención de la Coordinación de Evaluación de Medicamentos.
Ha tomado la intervención de su competencia.

Intervención del I.N.A.M.E.
Ha tomado la intervención de su competencia.

Intervención del Departamento de Registro:
Ha tomado la intervención de su competencia.

En caso de intervención de terceros, Nota o contrato.
Los contratos se adjuntan a fs. 33/34, 28/30 y 152/153, con las firmas TRB Pharma S.A., Donato Zurlo & CIA S.R.L. y Schering Argentina S.A.I.C., respectivamente, para ejercer la función de elaboradores primarios y secundarios.

En virtud de lo expuesto, y encontrándose cumplidos los recaudos exigidos por el Artículo 3ro. del Decreto 150/92, esta Dirección de Asuntos Jurídicos no formula objeciones de orden legal y/o formal respecto de lo actuado, por lo que eleva los obrados con el visado del proyecto de disposición adjunto, como constancia de su intervención.

Firma y Sello

Dra. NORA ADELA DONATO
DIRECTORA
Dirección de Asuntos Jurídicos
A.N.M.A.T.

DIRECCION DE ASUNTOS JURIDICOS

Buenos Aires, 15 de junio de 2010

Dictamen n° 2054/10



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A. N. M. A. T.*

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-001675-03-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 3701, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1. , por LABORATORIO LKM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: AMIODARONA MARTIAN

Nombre/s genérico/s: AMIODARONA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO 844/56 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES,
PLAZA 939/69 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES, MONROE 1378 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: AMIODARONA MARTIAN

37



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A. N. M. A. T.

Clasificación ATC: CO1BDO1

Indicación/es autorizada/s : en el tratamiento de arritmias ventriculares recurrentes, fibrilación ventricular y taquicardia ventricular hemodinamicamente inestable. Tratamiento de las arritmias graves citadas a continuación, cuando no respondan a otros antiarrítmicos: taquiarritmias asociadas al síndrome de Wolf-Parkinson-white prevención de la recidiva de fibrilación auricular y flutter auricular. Tipos de taquiarritmias paroxísticas incluyendo: taquicardia supraventricular, nodal y ventricular, fibrilación ventricular.

Concentración/es: 200 MG de AMIODARONA CLORHIDRATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMIODARONA CLORHIDRATO 200 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 5.70 MG, POVIDONA 10.00 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 89.30 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 50.00 MG, ALMIDON GLICOLATO 25.00 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC

Presentación: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 500, 1000, siendo estas tres últimas de uso hospitalario.

Contenido por unidad de venta: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 500, 1000, siendo estas tres últimas de uso hospitalario

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE, AL ABRIGO DE LA LUZ; desde:

4
A



2010. "Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

15° C. hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIO LKM S.A. el Certificado N° 55647, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 06 JUL 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

3701


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.