"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 3441

BUENOS AIRES, 13 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007691-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto RITMOCARDYL / AMIODARONA CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 200 mg; SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/3 ml, autorizado por el Certificado N° 35.573.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 74 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº 3441

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 30 a 43, 45 a 58, 60 a 73, desglosando de fojas 30 a 43, para la Especialidad Medicinal denominada RITMOCARDYL / AMIODARONA CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 200 mg; SOLUCIÓN INYECTABLE 150 mg/3 ml, propiedad de la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 35.573 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-007691-12-8

DISPOSICIÓN Nº 3441

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

A.N.M.A.T. FOLIO 90 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

PROYECTO DE PROSPECTO

RITMOCARDYL®
AMIODARONA CLORHIDRATO
Comprimidos 200 mg – vía oral
Solución inyectable 150 mg/ 3 ml – vía intravenosa

VENTA BAJO RECETA
Comprimidos – INDUSTRIA ESPAÑOLA
Solución Inyectable – INDUSTRIA FRANCESA

COMPOSICIÓN
- Cada comprimido contiene:

Amiodarona, clorhidrato 200 mg
Excipientes: Lactosa 71,0 mg; Almidón de maíz 66,0 mg; Polivinilpirrolidona 6,0 mg; Sílice coloidal anhidro 2,4 mg; Estearato de magnesio 4,6 mg.
NO USAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE A LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

- Cada ampolla contiene:

Amiodarona, clorhidrato 150 mg
Excipientes: Alcohol bencílico 60 mg; Polisorbato 80 300 mg; Agua para inyectables c.s.p. 3 ml
NO USAR SI LA AMPOLLA NO ESTÁ INTACTA.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antiarrítmico clase III.

INDICACIONES
Para comprimidos
Prevención de las recidivas de:
- taquicardia ventricular con riesgo de vida (que amenace el pronóstico vital); el tratamiento debe ser instaurado en medio hospitalario y bajo monitoreo;
- taquicardia ventricular comprobada sintomática e invalidante;
- taquicardia supraventricular comprobada cuando se establece la necesidad de un tratamiento en caso de resistencia o de contraindicación para otras terapias;
- fibrilación ventricular.

Tratamiento de las taquicardias supraventriculares: para mantenimiento del ritmo sinusal luego de episodios de fibrilación auricular o de aleteo auricular ó para disminuir la frecuencia cardíaca en caso de arritmias crónicas.
La amiodarona puede ser utilizada en presencia de enfermedad coronaria y/o de alteración de la función ventricular izquierda.
Para ampollas
Trastornos graves del ritmo, particularmente:
- trastornos del ritmo auricular con ritmo ventricular rápido que hace sospechar una vía de conducción auriculoventricular accesoria;
- taquicardias del síndrome de Wolff-Parkinson-White;
- trastornos del ritmo ventricular.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades Farmacodinámicas
ANTIARRITMICO de la clase III. Code ATC C01BD01. (C: Sistema cardiovascular)

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 31 MESA DE ENTRADAS
3441

SANOFI

Propiedades antiarrítmicas:
- prolongación de la fase 3 del potencial de acción de la fibra miocárdica que resulta esencialmente de una disminución de la corriente potásica (clase III de Vaughan Williams);
- efecto bradicardizante por disminución del automatismo sinusal. Este efecto no es antagonizado por la atropina;
- propiedades antagonistas no competitivas alfa y beta adrenérgicas;
- disminución de la velocidad de conducción sinoauricular, auricular y nodal, que es tanto más marcada cuanto más rápido es el ritmo;
- sin modificación de la conducción a nivel intraventricular;
- aumento de los períodos refractarios y disminución de la excitabilidad miocárdica a nivel auricular, nodal y ventricular;
- disminución de la velocidad de conducción y alargamiento de los períodos refractarios en las vías accesorias auriculoventriculares.
- Otras propiedades:
- disminución del consumo de oxígeno por caída moderada de las resistencias periféricas y reducción de la frecuencia cardíaca;
- aumento del gasto coronario por disminución del gasto cardíaco, de la presión y de las resistencias periféricas, y ausencia de efecto inotrópico negativo. En el caso de la inyección intravenosa directa puede observarse una disminución de la contractilidad miocárdica.

Además, al considerar el uso de amiodarona en la resucitación cardio-pulmonar: La eficacia y seguridad de la amiodarona endovenosa en pacientes con paro cardíaco fuera del hospital debido a fibrilación ventricular resistente a la defibrilación fue evaluada en dos estudios doble ciego: el estudio ARREST (una comparación de amiodarona vs. placebo), y el estudio ALIVE (una comparación de amiodarona vs. lidocaína). El punto final primario en ambos estudios fue la supervivencia hasta la admisión hospitalaria.
En el estudio ARREST, se randomizaron 504 pacientes con paro cardíaco fuera del hospital resultante de fibrilación ventricular o de taquicardia ventricular sin pulso resistentes a 3 o más defibrilaciones y epinefrina a, amiodarona 300 mg diluida en 20 ml de dextrosa al 5 % e inyectada rápidamente en una vena periférica (246 pacientes) o a placebo (258 pacientes). De los 197 pacientes (39 %) que sobrevivieron para ser admitidos al hospital, la amiodarona incrementó de manera significativa la probabilidad de ser resucitado y admitido al hospital: 44 % en el grupo amiodarona vs. 34 % en el grupo placebo respectivamente (p=0.03). Luego de ajustar por otros predictores independientes de resultados, los odds ratio ajustados por supervivencia para ser admitidos al hospital en el grupo amiodarona en comparación con el grupo placebo fue de 1.6 (intervalo de confianza del 95%, 1.1 a 2.4; p=0.02). Un mayor número de pacientes en el grupo amiodarona que en el grupo placebo presentaron hipotensión (59% vs. vs. 25 5, p=0.04) o bradicardia (41% vs. 25 %, p=0.004).
En el estudio ALIVE, 347 pacientes con fibrilación ventricular resistente a 3 defibrilaciones, epinefrina y una defibrilación más , o con recurrencia de fibrilación ventricular luego de una defibrilación inicial exitosa, fueron randomizados a recibir amiodarona (5 mg por kilogramo del peso estimado diluida en 30 ml de dextrosa al 5 %) y placebo de lidocaína, o lidocaína (1,5 mg por kilogramo a una concentración de 10 mg por mililitro) y placebo de amiodarona con el mismo diluyente (polisorbato 80). De los 347 pacientes enrolados, la amiodarona incrementó significativamente la probabilidad de ser resucitado y admitido al hospital: 22,8 % en el grupo amiodarona (41 pacientes de 180) y 12 % en el grupo lidocaína (20 pacientes de 167)(p=0,009). Luego de ajustar por otros factores que pudieran afectar la probabilidad de sobrevida, los odds ratios ajustados por supervivencia para ser admitidos al hospital en los que recibieron amiodarona en comparación con los que recibieron lidocaína fue de 2,49 (intervalo de confianza del 95 %, 1,28 a 4,85; p=0,007). No existieron diferencias entre los

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

grupos de tratamiento en la proporción de pacientes que requirieron tratamiento con atropina por bradicardia o tratamiento presor con dopamina o en la proporción que recibió lidocaína de manera abierta. La proporción de pacientes que presentaron asistolia luego de la defibrilación luego de la administración de la droga inicial del estudio fue significativamente más elevado en el grupo lidocaína (28,9%) que en el grupo amiodarona (18,4%), p =0,04.

Propiedades farmacocinéticas

La amiodarona se metaboliza principalmente por la CYP3A4, y también por CYP2C8.

La amiodarona y su metabolito, desetilamidarona, presentan un potencial para inhibir in vitro CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 Y 2C8. Amiodarona y desetilamiodarona tienen también el potencial para inhibir determinados transportadores tales como P-gp y el transportador orgánico de cationes (OCT2). Un estudio muestra un aumento del 1,1% en la concentración de creatinina (un sustrato de OCT). La información *in vivo* describe las interacciones de amiodarona con CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 y sustratos para P-gp.

La amiodarona es una molécula de tránsito lento y con una fuerte afinidad tisular. Su biodisponibilidad por vía oral varía según los individuos de 30 a 80 % (valor promedio 50 %).

Después de una administración única, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 3 a 7 horas.

La actividad terapéutica se obtiene, en promedio, al cabo de una semana (desde algunos días hasta dos semanas).

La vida media de la amiodarona es larga, con una gran variabilidad interindividual (20 a 100 días). Durante los primeros días de tratamiento, el producto se acumula en la mayoría de los tejidos del organismo, particularmente en el tejido adiposo. La eliminación aparece al cabo de algunos días y el balance ingreso/salida se equilibra al cabo de un período de algunos meses según los individuos. Estas características justifican el empleo de dosis de carga (ataque) que apuntan a crear rápidamente la impregnación tisular necesaria para obtener la actividad terapéutica.

Una parte del yodo se desprende de la molécula y se la encuentra en la orina bajo la forma de yoduro, en una proporción que corresponde a 6 mg/24 horas para una dosis cotidiana de 200 mg de amiodarona. El resto de la molécula, o sea la mayor parte del yodo, es eliminado por vía fecal después de pasar por el hígado. La eliminación urinaria es despreciable, autorizando en consecuencia la administración del producto a dosis terapéuticas usuales en los pacientes portadores de insuficiencia renal. Después de interrumpir el tratamiento, la eliminación continúa durante varios meses. La persistencia de una actividad remanente durante diez días a un mes, debe ser tenida en cuenta.

En el caso del uso de Ritmocardyl® ampollas, la cantidad de amiodarona inyectada disminuye muy rápidamente en la sangre, mientras que se produce una impregnación de los tejidos con inundación de los sitios receptores; la actividad de la sustancia alcanza un grado máximo al cabo de unos quince minutos y se agota a las cuatro horas. Si no se produce un nuevo aporte, el producto se elimina poco a poco; en caso de haber un nuevo aporte o administración por vía oral, se constituye el depósito tisular como ocurre con Ritmocardyl® comprimidos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Para comprimidos

Tratamiento de ataque

El esquema posológico habitual es de 3 comprimidos por día, durante 8 a 10 días.

En ciertos casos el tratamiento de ataque puede requerir posologías superiores (4 a 5 comprimidos por día), siempre durante períodos breves y bajo vigilancia electrocardiográfica.

Tratamiento de mantenimiento

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO FECHA DE ENTRADAS

SANOFI

Buscar la dosis mínima eficaz que varía según los pacientes, entre ½ a 2 comprimidos durante 5 días consecutivos por semana; esto es posible debido a su prolongada acción terapéutica.

Para ampollas

Por razones galénicas, no deben emplearse concentraciones inferiores a 2 ampollas en 500 ml. Utilizar exclusivamente suero glucosado isotónico. No agregar ningún otro producto en el líquido de perfusión.

Infusión venosa:

Tratamiento de ataque

Como promedio 5 mg/kg en 250 ml de suero glucosado al 5%, administrados durante un período de 20 minutos a 2 horas y con posibilidad de ser repetidos 2 a 3 veces en 24 horas. Adaptar la dosis según los resultados. La acción se manifiesta en los primeros minutos y se agota poco a poco. Debe instaurarse entonces una perfusión de mantenimiento.

Tratamiento de mantenimiento

10 a 20 mg/kg/día (como promedio 600 a 800 mg/24 hs, hasta 1,2 g/24 hs) en 250 ml de suero glucosado al 5 % durante varios días. Comenzar con la administración por vía oral desde el primer día de perfusión.

Inyección intravenosa

La dosificación es de 5 mg/kg, a ser inyectada en un período de al menos 3 minutos. La preparación no debe ser utilizada junto con otras preparaciones en la misma jeringa.

En el caso específico de resucitación cardiopulmonar de fibrilación ventricular resistente a la defibrilación, se administrará una primer dosis de 300 mg de amiodarona (o de 5 mg/kg) diluida en 20 ml de solución de dextrosa al 5 %, en forma de inyección endovenosa en bolo. Puede ser considerada una dosis adicional de 150 mg (o de 2,5 mg/kg) si la fibrilación ventricular persiste.

La utilización de equipamiento o dispositivos médicos que contengan un plastificante como el DEHP (di-2-etilexilftalato) puede resultar, en presencia de amiodarona, en filtraciones del DEHP. Con el fin de minimizar la exposición del paciente al DEHP, la dilución final de amiodarona para infusión debe ser preferentemente administrada por medio de sets que no contengan DEHP.

Debido a características farmacéuticas, no deben utilizarse concentraciones menores a 600 mg/litro. Sólo debe utilizarse solución de dextrosa al 5 % para su dilución. No mezclar con otras preparaciones en la solución de infusión.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado en las siguientes situaciones:

Aplicable a todas las presentaciones

- Bradicardia sinusal, bloqueo sinoauricular y sindrome de enfermedad del seno (riesgo de paro sinusal), desórdenes severos de la conducción aurículo ventricular, a menos que se coloque un marcapasos.
- Terapia combinada con drogas que puedan inducir (torsión de punta). (Léase *Interacciones*)
- Disfunción tiroidea.
- Hipersensibilidad conocida al yodo, o a la amiodarona o a cualquiera de los excipientes.
- Embarazo, salvo circunstancias excepcionales. (Léase *Embarazo*)
- Lactancia. (Léase *Lactancia*)

Aplicable a intravenosa

- Trastornos de la conducción bi o tri fasciculares, a menos que se coloque un marcapasos permanente en funcionamiento o a menos que el paciente se encuentre en una unidad de cuidados especiales y la amiodarona sea utilizada bajo la cobertura de marcapaso electrosistólico.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canton
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

- Hipotensión arterial severa, colapso circulatorio.
- Se contraindica la inyección intravenosa en caso de hipotensión, falla respiratoria severa, miocardiopatía o insuficiencia cardíaca (posible empeoramiento).

Las contraindicaciones arriba mencionadas no aplican cuando la amiodarona sea utilizada en el tratamiento de emergencia de fibrilación ventricular resistente a la desfibrilación.

ADVERTENCIAS

***Aplicable a intravenosa*:**

Específicamente para inyección intravenosa: Léase también sección *Contraindicaciones*.

- generalmente no se recomienda la inyección intravenosa debido a los riesgos hemodinámicos (hipotensión severa, colapso circulatorio); se prefiere la infusión endovenosa cuando sea posible.
- Sólo debe realizarse la inyección endovenosa en la emergencia cuando las terapias alternativas han fracasado y sólo bajo monitoreo continuo en una unidad de cuidados intensivos (electrocardiograma, tensión arterial).
- La dosis es aproximadamente de 5 mg/kg de peso. Salvo para el caso de resucitación cardiopulmonar de fibrilación ventricular resistente al shock, la amiodarona debe inyectarse en un período de tiempo de 3 minutos como mínimo. La inyección intravenosa no debe repetirse antes de los 15 minutos luego de la primera inyección incluso si la última hubiera sido de 1 ampolla (posible colapso irreversible).
- No mezclar con otras preparaciones en la misma jeringa. No inyectar otras preparaciones en la misma vía. Si debiera continuarse con amiodarona, esto debe realizarse por medio de una infusión intravenosa. (Léase *Posología y Modo de administración)*.

Aplicable a comprimidos

- *Trastornos cardíacos (*Léase *Reacciones adversas):* La acción farmacológica de la amiodarona induce cambios en el electrocardiograma como ser la prolongación del QT (relacionados a prolongación de la repolarización) con posible desarrollo de ondas U. Sin embargo estos cambios no reflejan toxicidad.

La disminución de la frecuencia cardíaca puede ser más acentuada en los pacientes de edad avanzada.

La aparición de un bloqueo auriculoventricular de 2do. o de 3er. grado, de un bloqueo sinoauricular o de un bloqueo bifascicular durante el tratamiento, debe determinar la interrupción de éste.

- *Hipertiroidismo (*Léase *Precauciones y Reacciones adversas):* Puede ocurrir hipertiroidismo durante el tratamiento con amiodarona hasta varios meses luego de su discontinuación. El médico debe estar alerta ante cambios clínicos, usualmente pequeños, como ser pérdida de peso, desarrollo de arritmia, angina, insuficiencia cardíaca. El diagnóstico se realiza por medio del descenso claro de los niveles de TSH sérica ultrasensible (TSHus), debiendo discontinuarse la amiodarona. La recuperación se produce usualmente dentro de los primeros meses luego de la discontinuación del tratamiento. La recuperación clínica precede a la normalización de las pruebas de función tiroidea. En casos severos, con presentación clínica de tirotoxicosis, a veces fatal, se requiere manejo terapéutico de emergencia. El tratamiento debe ajustarse a cada caso en particular: drogas anti tiroideas (que no siempre pueden ser efectivas), terapia con corticoides, beta bloqueantes.
- *Trastornos neuromusculares (*Léase *Reacciones adversas*). La amiodarona puede inducir miopatía y/o neuropatía periférica sensitivo motora. La recuperación se produce usualmente luego de varios meses de su discontinuación, aunque a veces puede ser incompleta.
- *Trastornos oculares (*Léase *Reacciones adversas*): Si aparece visión borrosa o disminución de la visión, se debe realizar a la brevedad un examen oftalmológico completo,

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguila
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canión
Apoderada

incluyendo un fondo de ojo. La aparición de neuropatía óptica y/o neuritis óptica requiere de la suspensión de la amiodarona debido a la potencial progresión a la ceguera.

Debido a la presencia de lactosa, este medicamento está contraindicado en caso de galactosemia congénita, de síndrome de mala absorción de la glucosa y de la galactosa o de déficit de lactasa.

Aplicable a todas las presentaciones

- *Trastornos cardíacos (*Léase *Reacciones adversas*): Se han reportado casos de desarrollo de nuevas arritmias o empeoramiento de las ya tratadas, a veces fatales. Es importante, aunque difícil, diferenciar la falta de eficacia de la droga de un efecto pro arrítmico, estando esto asociado o no a un empeoramiento de la condición cardíaca del paciente. Los efectos proarrítmicos son más raramente reportados con amiodarona que con los otros agentes antiarrítmicos, y generalmente ocurren en el contexto de factores que prolongan el intervalo QT tales como interacciones de drogas y/o trastornos de los electrolitos (Léase *Interacciones y Reacciones adversas*). A pesar de la prolongación del intervalo QT, la amiodarona presenta una actividad torsadogénica baja.
- *Trastornos pulmonares (*Léase *Reacciones adversas*): El desarrollo de disnea o tos no productiva puede estar relacionada a toxicidad pulmonar como neumonitis intersticial. Muy raramente se han reportado casos de neumonitis intersticial con amiodarona endovenosa. Se debe realizar una radiografía de tórax cuando se sospeche el diagnóstico, en aquellos pacientes que desarrollen disnea de esfuerzo de manera aislada o asociada a deterioro del estado general de salud (fatiga, pérdida de peso, fiebre). La terapia con amiodarona debe ser re-evaluada dado que la neumonitis intersticial es generalmente reversible luego de la discontinuación temprana de la amiodarona (los signos clínicos resuelven usualmente dentro de las 3 a 4 semanas, seguidos de una más lenta recuperación radiológica y de la función pulmonar dentro de varios meses), debiendo considerarse la terapia con corticoides.

Muy raramente se han observado casos, a veces fatales, de complicaciones respiratorias severas, usualmente en el período inmediatamente posterior a la cirugía (sindrome agudo de distress respiratorio del adulto); podría estar implicada una posible interacción con concentraciones elevadas de oxígeno. (Léase *sección Interacciones y Reacciones adversas*).

- *Trastornos hepáticos (*Léase *Interacciones*): Se recomienda el monitoreo cercano de las pruebas de función hepática (transaminasas) tan pronto como se comience con amiodarona y de manera regular durante el tratamiento. Pueden ocurrir trastornos hepáticos agudos (incluyendo insuficiencia hepatocelular severa o falla hepática, a veces fatal) o trastornos hepáticos crónicos, tanto con las presentaciones orales o endovenosas y dentro de las primeras 24 hs de amiodarona endovenosa. Es por esto que la dosis de amiodarona debe reducirse o suspenderse si el incremento en las transaminasas excede 3 veces el rango normal. Los signos clínicos y biológicos de los trastornos hepáticos crónicos pueden ser mínimos (hepatomegalia, incremento de las transaminasas de hasta 5 veces el valor normal) y reversibles luego de la suspensión del tratamiento, aunque se han reportado casos fatales.
- *Interacciones con drogas (*Léase *Interacciones):* El uso concomitante de amiodarona con las siguientes drogas no se recomienda: beta bloqueantes, bloqueantes cálcicos que disminuyan la frecuencia cardíaca (verapamilo, diltiazem), agentes laxantes que pudieran causar hipokalemia.

PRECAUCIONES PARTICULARES DE EMPLEO

Perturbaciones electrolíticas, particularmente la hipokalemia, pueden favorecer la aparición de efectos proarrítmicos y, por lo tanto, deben ser corregidas antes de la administración de amiodarona.

Aplicable a intravenoso

La amiodarona endovenosa sólo debe utilizarse en una unidad de cuidados especiales y bajo monitoreo continuo (electrocardiograma, tensión arterial). Para evitar reacciones en el sitio de

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cainen
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 36 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

inyección, la amiodarona debe, cuando sea posible, ser administrada por medio de un catéter venoso central (Léase *Reacciones adversas*). Se debe tener especial precaución en caso de hipotensión, falla respiratoria severa, insuficiencia cardíaca severa o descompensada.
Pacientes pediátricos: No se evaluaron la seguridad y eficacia de amiodarona en pacientes pediátricos. Es por esto que no se recomienda su uso en pacientes pediátricos. Las ampollas de amiodarona inyectable contienen alcohol bencílico (Léase *Composición*). Se han reportado casos fatales de "sindrome de gasping" (*síndrome de respiración jadeante*) en neonatos (niños menores de 1 mes de edad) luego de la administración de soluciones endovenosas que contenían este preservativo. Los síntomas incluyen el desarrollo sorprendente de síndrome de gasping, hipotensión, bradicardia, y colapso cardiovascular.
Anestesia (Léase *Interacciones*): El anestesiólogo debe ser informado antes de la cirugía que el paciente recibe amiodarona.
Aplicable a comprimidos
Como los efectos indeseables (Léase *Reacciones adversas*) son usualmente relacionados con la dosis, se debe administrar la mínima dosis efectiva de mantenimiento.
Se debe instruir a los pacientes para evitar la exposición al sol y a utilizar medidas de protección durante la terapia (Léase *Reacciones adversas*).
Monitoreo (Léase *Advertencias y Reacciones adversas):* Antes del inicio del tratamiento con amiodarona se recomienda la realización de un electrocardiograma y una medición sérica de potasio. Se recomienda el monitoreo de las transaminasas (Léase *Advertencias*) y del electrocardiograma durante el tratamiento. Además, dado que la amiodarona puede inducir hipotiroidismo e hipertiroidismo, particularmente en pacientes con antecedentes personales de trastornos tiroideos, se recomienda el monitoreo clínico y biológico (TSHus) antes del inicio de la amiodarona. El monitoreo debe realizarse durante el tratamiento y por varios meses luego de su discontinuación. El nivel sérico de TSHus debe medirse cuando se sospeche de disfunción tiroidea. En particular en el contexto de administración crónica de drogas antiarrítmicas, se han reportado casos de aumento de la desfibrilación ventricular y/o del umbral de estimulación del marcapasos o del cardiodefibrilador implantable, afectando potencialmente su eficacia. Es por esto que se recomienda la verificación repetida del funcionamiento del dispositivo antes y durante el tratamiento con amiodarona.
Anormalidades de las hormonas tiroideas (Léase Reacciones adversas): la amiodarona presenta iones de yodo y por esto puede interferir en la absorción de yodo marcado. Sin embargo, las pruebas de función tiroidea (T3 libre, T4 libre, TSH ultrasensible) permanecen interpretables. La amiodarona inhibe la conversión periférica de tiroxina (T4) a triiodotironina (T3) y puede causar cambios bioquímicos aislados (incremento en T4 libre sérica, T3 libre ligeramente disminuida o hasta normal) en pacientes clínicamente eutiroideos. No existe ninguna razón en estos casos para discontinuar el tratamiento. Se debe sospechar de hipotiroidismo si los siguientes signos clínicos, usualmente leves, ocurren: aumento de peso, intolerancia al frío, actividad reducida, bradicardia excesiva. El diagnóstico se confirma por un aumento claro en la TSHus sérica. Se alcanza el estado eutiroideo usualmente luego de 1 a 3 meses de la discontinuación del tratamiento. En situaciones con riesgo de vida, la terapia con amiodarona puede continuarse en combinación con L-tiroxina. La dosis de L-tiroxina se ajusta de acuerdo a los niveles de TSH.
Pacientes pediátricos: No se evaluaron la seguridad y eficacia de amiodarona en pacientes pediátricos. Es por esto que no se recomienda su uso en pacientes pediátricos.
Anestesia (Léase *Interacciones y Reacciones adversas):* el anestesista debe ser informado antes de la cirugía que el paciente recibe amiodarona.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIONES
INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canicoba
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 7 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

- Fármacos que inducen torsión de punta o prolongación del intervalo QT
  - Fármacos que inducen torsión de punta

La terapia combinada con drogas que pudieran inducir torsión de punta se encuentra contraindicada (Léase *Contraindicaciones*):

- Agentes antiarrítmicos como los de clase I, sotalol, bepridil
- Agentes no antiarrítmicos como vincamina, algunos agentes neurolépticos, cisaprida, eritromicina endovenosa, pentamidina (cuando sea administrada por vía parenteral) ya que existe un riesgo incrementado de torsión de punta potencialmente letal.
  - Fármacos que prolongan el intervalo QT

La administración concomitante de amiodarona con fármacos que prolongan el intervalo QT debe basarse en una evaluación cuidadosa de los posibles riesgos y beneficios para cada paciente debido a que el riesgo de torsión de punta puede aumentar (Léase *Advertencias*) y los pacientes deben ser monitoreados para la prolongación del intervalo QT.

La administración de fluoroquinolonas debe evitarse en pacientes que se encuentran recibiendo amiodarona.

- Fármacos que disminuyen la frecuencia cardíaca o causan trastornos del automatismo o trastornos de la conducción

No se recomienda la terapia combinada con las siguientes drogas:

Beta bloqueantes y bloqueantes cálcicos que disminuyan la frecuencia cardíaca (verapamilo, diltiazem) ya que pueden ocurrir trastornos del automatismo (bradicardia excesiva) y de la conducción.

- Agentes que pueden inducir hipokalemia:

El tratamiento combinado con los siguientes fármacos no es recomendado:

- Agentes laxantes que puedan causar hipokalemia por lo tanto incrementando el riesgo de "torsión de punta"; se deben utilizar otros tipos de laxantes.

Se debe tener precaución cuando se utilizan los siguientes fármacos en combinación con RITMOCARDYL®:

- Diuréticos que induzcan hipokalemia, de manera aislada o combinada.
- Corticoides sistémicos (gluco o mineralocorticoides), tetracosactida.
- Anfotericina B endovenosa.

Es necesario prevenir el desarrollo de hipokalemia (y corregir la hipokalemia); se debe monitorear el intervalo QT y, en caso de "torsión de punta", no se deben administrar agentes antiarrítmicos (se debe iniciar marcapaseo ventricular: se puede utilizar magnesio endovenoso).

- Anestesia general (Léase *Precauciones y Reacciones adversas*):

Complicaciones potencialmente graves han sido reportadas en pacientes sometidos a anestesia general: bradicardia (que no responde a la atropina), hipotensión, trastornos de la conducción, disminución del gasto cardíaco.

Casos muy raros de complicaciones respiratorias graves (síndrome de dificultad respiratoria aguda en adultos), a veces mortal, han sido observados usualmente en el período inmediatamente posterior a la cirugía. Una posible interacción con una alta concentración de oxígeno puede estar implicada.

Efecto de RITMOCARDYL® sobre otros productos medicinales

La amiodarona y/o su metabolito, desetilamiodarona, inhiben las enzimas CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 y glicoproteína P y pueden incrementar la exposición de sus sustratos.

Debido a la larga vida media de la amiodarona, las interacciones pueden ser observadas durante varios meses después de la interrupción del tratamiento con amiodarona.

- Sustratos de la PGP

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

La amiodarona es un inhibidor de la PGP. La co-administración con sustratos de la PGP se espera que resulte en un incremento en su exposición.

- Digital: Pueden ocurrir trastornos en el automatismo (bradicardia excesiva) y de la conducción auriculoventricular (acción sinergística); además, es posible un incremento de las concentraciones plasmáticas de digoxina debido a una disminución en el clearance de digoxina. **Se deben monitorear el electrocardiograma y los niveles plasmáticos de digoxina, debiendo observarse en los pacientes signos clínicos de toxicidad por digital. Puede ser necesario ajustar la dosis del tratamiento con digital.**
- Dabigatrán: Se debe tener precaución cuando se co-administra amiodarona con dabigatrán debido al riesgo de sangrado. Puede ser necesario ajustar la dosis de dabigatrán de acuerdo con su prospecto.

- Sustratos de la CYP 2C9

La amiodarona incrementa las concentraciones de los sustratos de la CYP 2C9 tales como la warfarina o fenitoína por inhibición de la citocromo P450 2C9.

- Warfarina: La combinación de warfarina con amiodarona puede exacerbar el efecto del anticoagulante oral y por esto incrementar el riesgo de sangrado. **Es necesario monitorear los** niveles de protrombina (RIN) más regularmente y ajustar la dosis oral de los agentes anticoagulantes tanto durante el tratamiento con amiodarona como luego de su discontinuación.
- Fenitoína: La combinación de fenitoína con amiodarona puede llevar a una sobredosis de fenitoína, resultando en signos neurológicos. Se debe realizar el monitoreo clínico y la dosis de fenitoína debe reducirse tan pronto como aparezcan signos de sobredosis. Se deben determinar los valores plasmáticos de fenitoína.

- Sustratos de la CYP2D6

- Flecainida: La amiodarona incrementa las concentraciones plasmáticas de flecainida por inhibición de la citocromo CYP 2D6. Es por esto que debe ajustarse la dosis de flecainida.

- Sustratos de la CYP P450 3A4

Cuando estas drogas se co-administran junto con amiodarona, un inhibidor de la citocromo CYP 3A4, esto puede resultar en un nivel más elevado de sus concentraciones plasmáticas, hecho que puede llevar a un posible incremento en su toxicidad:

  - Ciclosporina: su combinación con amiodarona puede incrementar los niveles plasmáticos de ciclosporina. Se debe ajustar la dosis.
  - Fentanilo: su combinación con amiodarona puede aumentar los efectos farmacológicos del fentanilo y aumentar el riesgo de su toxicidad.
  - Estatinas: el riesgo de toxicidad muscular aumenta con la administración concomitante de amiodarona con estatinas metabolizadas por el CYP 3A 4, tales como simvastatina y lovastatina. Se recomienda el uso de una estatina no metabolizada por la CYP 3A 4 cuando se administra con amiodarona.
  - Otras drogas metabolizadas por la citocromo CYP 3A4: lidocaína, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihidroergotamina, ergotamina, simvastatina, y colchicina.

EFECTOS DE OTROS PRODUCTOS EN RITMOCARDYL®

Inhibidores de la CYP3A4 e inhibidores de la CYP2C8 pueden tener un potencial para inhibir el metabolismo de la amiodarona y para incrementar su exposición.

Se recomienda evitar el consumo de inhibidores de la CYP 3A4 (por ejemplo, el jugo de uva y ciertos medicamentos) durante el tratamiento con amiodarona.

EMBARAZO Y LACTANCIA

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 30 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

Embarazo
En base a sus efectos sobre la glándula tiroides fetal, la amiodarona se encuentra contraindicada durante el embarazo, excepto si los beneficios son mayores a los riesgos.
Lactancia
La amiodarona es excretada en la leche materna en cantidades significativas y es por esto contraindicada en madres durante la lactancia.

CONDUCCIÓN DE UN VEHÍCULO O REALIZACIÓN DE OTRAS TAREAS RIESGOSAS
De acuerdo a los datos de seguridad de amiodarona, no existe evidencia que la amiodarona afecte la habilidad para conducir un vehículo u operar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS
La siguiente clasificación de frecuencia de CIOMS es utilizada cuando aplicable: Muy común ≥ 10 %; Común ≥ 1 % y < 10 %; Poco común ≥ 0.1% y < 1%; Raro ≥ 0.01% y < 0.1%; Muy raro <0.01%, Desconocida (no se puede estimar con los datos disponibles)

Reacciones adversas a Amiodarona			
Aplicable a vía oral		**Aplicable a vía endovenosa**	
Reacción adversa	**Frecuencia**	**Reacción adversa**	**Frecuencia**
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático			
Anemia hemolítica, anemia aplásica, trombocitopenia	Muy raro		
Trastornos cardíacos			
Bradicardia, generalmente moderada y relacionada con la dosis.	Común	Bradicardia, generalmente moderada	Común
Comienzo o empeoramiento de arritmias, a veces seguida de paro cardíaco (*Léase Advertencias e Interacciones*)	Poco común	Comienzo o empeoramiento de arritmias, a veces seguida de paro cardíaco (Léase *Advertencias e Interacciones*)	Muy raro
Trastornos de la conducción (bloqueo sinoauricular, bloqueo AV de varios grados) (Léase *Precauciones)*	Poco común	Bradicardia marcada, paro sinusal que requiere la discontinuación de la amiodarona, especialmente en pacientes con disfunción del nodo sinusal y/o en pacientes añosos.	Muy raro
Bradicardia marcada o paro sinusal en pacientes con disfunción del nodo sinusal y/o en pacientes añosos	Muy raro		
Torsión de punta (Léase *Advertencias e Interacciones farmacodinámicas*)	Desconocida	Torsión de punta (Léase *Advertencias e Interacciones farmacodinámicas*)	Desconocida
Trastornos endócrinos (Léase *Advertencias y Precauciones*)			
Hipotiroidismo	Común		
Hipertiroidismo a veces fatal	Común	Hipertiroidismo	Desconocida
Sindrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)	Muy raro		
Trastornos oculares			
Microdepósitos corneales	Muy común		

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguila
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

SANOFI

usualmente limitados al área debajo de la pupila. Pueden asociarse a halos de color ante luz encandilante o visión borrosa. Los micro depósitos corneales consisten de depósitos lipídicos complejos y son reversibles luego de la discontinuación del tratamiento			
Neuropatía / neuritis óptica que puede progresar a la ceguera (Léase *Advertencias*)	Muy raro		
Trastornos gastrointestinales			
Trastornos gastrointestinales benignos (náuseas, vómitos, disgeusia), ocurriendo usualmente con la dosis de carga y resolviendo con una reducción de la dosis.	Muy común	Nauseas	Muy raro
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
		Reacciones en el sitio de inyección como ser dolor, eritema, edema, necrosis, extravasación, infiltración, inflamación, induración, tromboflebitis, flebitis, celulitis, infección, cambios de pigmentación	Común
Trastornos hepatobiliares (Léase *Advertencias y Precauciones*)			
Incremento aislado de las transaminasas séricas, usualmente moderado (1.5 a 3 veces el rango normal), ocurriendo al inicio de la terapia. Puede retornar a lo normal con una reducción de la dosis o hasta espontáneamente.	Muy común	Incremento aislado de las transaminasas séricas, usualmente moderado (1.5 a 3 veces el rango normal), ocurriendo al inicio de la terapia. Puede retornar a lo normal con una reducción de la dosis o hasta espontáneamente	Muy raro
Trastornos hepáticos agudos con transaminasas séricas altas y/o ictericia, incluyendo falla hepática, que son a veces fatales.	Común	Trastornos hepáticos agudos con transaminasas séricas altas y/o ictericia, incluyendo falla hepática, a veces fatales. (Léase *Advertencias*)	Muy raro
Enfermedad hepática crónica (hepatitis pseudo alcohólica, cirrosis), a veces fatal.	Muy raro		
Trastornos del sistema inmune			
		Shock anafiláctico	Muy raro
Edema angioneurótico (edema de Quincke)	Desconocida	Edema angioneurótico (edema de Quincke)	Desconocida
Investigaciones			
Incremento de la creatinina	Muy raro		

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Cantón
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

3441
A.N.M.A.T. FOLIO 41 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

sérica			
Trastornos del tejido músculo esquelético y del tejido conectivo			
		Dolor de espalda	Desconocida
Trastornos del sistema nervioso			
Temblor extrapiramidal, pesadillas, trastornos del sueño	Común	Hipertensión intracraneana benigna (pseudo tumor cerebral), cefalea	Muy raro
Neuropatía periférica sensitivomotora y/o miopatía usualmente reversible al suspender la droga (Léase *Advertencias*)	Poco común		
Ataxia cerebelosa, hipertensión intracraneana benigna (pseudo tumor cerebral), cefalea.	Muy raro		
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas			
Epididimitis, impotencia	Muy raro		
Trastornos respiratorios, toráxicos y mediastinales			
Toxicidad pulmonar (neumonitis alveolar/intersticial o fibrosis, pleuritis, bronquiolitis obliterante con neumonía organizante / BOOP), a veces fatales. (Léase *Advertencias*)	Común	Neumonitis intersticial (Léase *Advertencias)*, complicaciones respiratorias severas (sindrome agudo de distress respiratorio del adulto, a veces fatal (Léase *Advertencias e Interacciones*), broncoespasmo y/o apnea en caso de falla respiratoria severa, y especialmente en pacientes asmáticos.	Muy rara
Hemorragia pulmonar	Desconocida		
Broncoespasmo en pacientes con falla respiratoria severa y especialmente en pacientes asmáticos, sindrome agudo de distress respiratorio del adulto, a veces fatal, usualmente inmediatamente después de la cirugía (posible interacción con altas concentraciones de oxígeno) (Léase *Advertencias, Precauciones e Interacciones)*	Muy raro		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Fotosensibilidad (Léase *Precauciones)*	Muy común	Transpiración	Muy raro
Pigmentación gris pizarra o azulada de la piel en caso de tratamiento prolongado con dosis diarias elevadas: estas pigmentaciones desaparecen lentamente luego de la discontinuación del tratamiento	Común		

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canton
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguila
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

SANOFI

Eritema durante el curso de radioterapia, erupción de la piel, usualmente inespecífica, dermatitis exfoliativa, alopecía.	Muy raro		
Urticaria	Desconocida	Urticaria	Desconocida
Trastornos vasculares			
Vasculitis	Muy raro	Disminución de la tensión arterial, usualmente moderada y transitoria. Se han reportado casos de hipotensión severa o de colapso luego de una sobredosis o de una inyección muy rápida.	Común
		Enrojecimiento	Muy raro

SOBREDOSIS
No existe información disponible sobre la sobredosis con amiodarona endovenosa. No existe demasiada información disponible sobre la sobredosis aguda con amiodarona oral. Se han reportado unos pocos casos de bradicardia sinusal, bloqueos, taquicardia ventricular, torsión de punta, falla circulatoria, e injuria hepática. El tratamiento debe ser sintomático. Ni la amiodarona ni sus metabolitos son removidos durante la diálisis.
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247
HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777
HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767
OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

PRESENTACIONES
Envases conteniendo 20 y 60 comprimidos.
Envases conteniendo 6 ampollas de 3ml.

CONSERVACIÓN
Las ampollas deben conservarse a temperatura inferior a 25 °C, protegidas de la luz.
Los comprimidos deben conservarse a temperatura inferior a 30° C.
MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado Nº: 35.573
Comprimidos. Elaborados en: sanofi-aventis S.A., Ctra. C-35 (La Batloria-Hostalric) Km 63,09 17404 Riells I Viabrea (Girona) ESPAÑA
Solución Inyectable. Elaborada en Sanofi Winthrop Industrie, 1, rue de la Vierge, Ambares – 33565 CARBON BLANC CEDEX – FRANCIA
Acondicionados en Av. Int. Tomkinson 2054, (B1642EMU) San Isidro, Provincia de Buenos Aires, Argentina
Dirección Técnica: Verónica N. Aguilar. Farmacéutica y Lic. en Industrias Bioquímico-Farmacéuticas.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.956
Directora Técnica

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canton
Apoderada

3441

A.N.M.A.T. FOLIO 3 MESA DE ENTRADAS

SANOFI

sanofi-aventis Argentina S.A.
Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Tel: (011) 4732 5000

ÚLTIMA REVISIÓN: CCDS V14_RITMOCARDYL_sav005/Abr12 – Aprobado por Disposición N°: .....

sanofi-aventis Argentina S.A.
Concepción A. M. Canton
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Verónica N. Aguilar
Farmacéutica - M.N. 11.958
Directora Técnica