

cloridrato de amiodarona

Hipolabor Farmacêutica Ltda.

Solução Injetável

50 mg/mL

cloridrato de amiodarona

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999

FORMA FARMACÊUTICA:

Solução Injetável

APRESENTAÇÃO:

50 mg/mL – Caixa contendo 100 ampolas de 3 mL

USO ADULTO • USO INTRAVENOSO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL da solução injetável contém:

cloridrato de amiodarona.....50 mg

Veículo q.s.p 1 mL

(álcool benzílico, polissorbato 80, água para injetáveis)

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O cloridrato de amiodarona é indicado para os seguintes casos:

- distúrbios graves do ritmo cardíaco, inclusive aqueles resistentes a outras terapêuticas;
- taquicardia ventricular sintomática;
- taquicardia supraventricular sintomática;
- alterações do ritmo associadas à síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Devido às propriedades farmacológicas da amiodarona, cloridrato de amiodarona solução injetável está particularmente indicado quando esses distúrbios do ritmo forem capazes de agravar uma patologia clínica subjacente (insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A amiodarona tem sido utilizada para suprimir um grande número de arritmias supraventricular e ventricular no útero, em adultos e crianças incluindo AV nodal, taquicardia juncional, flutter e fibrilação atrial, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular associada com doença arterial coronária e cardiomiopatia hipertrófica.

Em geral a eficácia da amiodarona é igual ou superior aos outros agentes antiarrítmicos e pode ter alcance em 60% a 80% da maioria das taquiarritmias supraventriculares (incluindo aquelas associadas com a síndrome de Wolff-Parkinson-White) e 40% a 60% para taquiarritmias ventriculares.

Além disso, considerando o uso da amiodarona em ressuscitação cardiopulmonar, segue abaixo os resultados de eficácia:

A segurança e a eficácia da amiodarona I.V. em pacientes que tiveram parada cardíaca resistente a desfibrilação ventricular fora do hospital foram avaliadas em 2 estudos duplo-cegos: o estudo ARREST (uma comparação de amiodarona ao placebo) e o estudo ALIVE (uma comparação de amiodarona à lidocaína). O principal desfecho primário de ambos os estudos foi a admissão dos sobreviventes no hospital.

No estudo ARREST, 504 pacientes com parada cardíaca fora do hospital, resultante de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso, resistente a 3 ou mais choques para desfibrilação e epinefrina, foram randomizados para receber 300 mg de amiodarona diluída em 20mL de solução de glicose 5% rapidamente injetada na veia periférica (246 pacientes) ou para receber placebo (258 pacientes). Dos 197 pacientes (39%) que sobreviveram para serem admitidos no hospital, a amiodarona aumentou significativamente as chances de ressuscitação e internação hospitalar: 44% no grupo recebendo amiodarona contra 34% no grupo recebendo placebo, respectivamente ($p = 0,03$). Após ajuste de outros prognósticos de resultado independentes, a proporção de admissão de sobreviventes ao hospital no grupo da amiodarona quando comparada ao grupo do placebo foi 1,6 (intervalo de confiança 95%, 1,1 a 2,4; $p = 0,02$).

Um número maior de pacientes no grupo recebendo amiodarona do que no grupo recebendo placebo apresentou hipotensão (59% contra 25%, $p = 0,04$) ou bradicardia (41% contra 25%, $p = 0,004$).

No estudo ALIVE, 347 pacientes com fibrilação ventricular resistentes a 3 tentativas de desfibrilação por choque, epinefrina e um posterior choque para desfibrilação ou com recorrência de fibrilação ventricular após desfibrilação inicialmente bem sucedida foram randomizados para receber amiodarona (5mg/kg de peso corpóreo estimado, diluídos em 30mL de solução de glicose a 5%) e lidocaína semelhante ao placebo ou lidocaína (1,5mg/kg na concentração de 10mg/mL) e amiodarona semelhante ao placebo contendo o mesmo diluente (polissorbato 80). Dos 347 pacientes incluídos no estudo, a amiodarona aumentou significativamente as chances de ressuscitação para a admissão hospitalar: 22,8% no grupo recebendo amiodarona (41 pacientes dos 180) e 12% no grupo recebendo lidocaína (20 pacientes de 167) [$p = 0,009$]. Após ajuste de outros fatores que podem influenciar a probabilidade de sobrevivência, a proporção de sobreviventes para admissão hospitalar no grupo recebendo amiodarona quando comparada ao grupo recebendo lidocaína foi 2,49 (intervalo de confiança 95%, 1,28 a 4,85; $p = 0,007$). Não houve diferenças entre os grupos de tratamento na proporção de pacientes que precisaram de tratamento para bradicardia com atropina ou tratamento pressor com dopamina ou nas proporções dos pacientes recebendo lidocaína de maneira aberta no estudo.

A proporção de pacientes nos quais ocorreu assistolia após choque para desfibrilação, após administração da droga inicial do estudo, foi significativamente maior no grupo recebendo lidocaína (28,9%) do que no grupo recebendo amiodarona (18,4%), $p = 0,04$.

REFERÊNCIAS

Chaitman BR. Exercise stress testing. In: Braunwald E, editor. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p.153 - 176.

Estudo ARREST:

Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to shock-refractory ventricular fibrillation or tachycardia. N Engl J Med 1999;341:871 - 8.

Estudo ALIVE:

Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. N Engl J Med. 2002 Mar 21;346(12):884 - 90.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A amiodarona é um agente antiarrítmico com as seguintes propriedades:

Propriedade antiarrítmica

- prolongamento da fase 3 do potencial de ação da fibra cardíaca devido principalmente a redução da corrente de potássio (classe III de Vaughan Williams); este prolongamento não está relacionado com a frequência cardíaca;
- diminuição do automatismo sinusal levando a bradicardia que não responde à administração de atropina;
- inibição adrenérgica alfa e beta não competitiva;
- retardo da condução sino-atrial, atrial e nodal, mais nítido quando a frequência cardíaca é mais rápida;
- nenhuma alteração na condução intra-ventricular;
- aumento dos períodos refratários e diminuição da excitabilidade miocárdica em nível atrial, nodal e ventricular;
- diminuição da condução e aumento dos períodos refratários nas vias acessórias atrio-ventriculares.

Propriedade anti-iskêmica

- diminuição do consumo de oxigênio por diminuição moderada da resistência periférica e redução da frequência cardíaca;
- propriedades antagonistas não competitivas alfa e beta-adrenérgicas;
- aumento do débito coronário por efeito direto sobre a musculatura lisa das artérias miocárdicas;
- manutenção do débito cardíaco devido a diminuição da pressão aórtica e da resistência periférica.

Propriedades farmacocinéticas

A amiodarona é metabolizada principalmente pelo CYP 3A4, e também pelo CYP 2C8.

A amiodarona e seu metabólito, desetilamiodarona, apresentam in vitro um potencial de inibir os CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2A6, CYP 2B6 e 2C8. A amiodarona e a desetilamiodarona tem também um potencial para inibir alguns transportadores, tais como a glicoproteína-P e o transportador de cátions orgânicos - OCT2 (um estudo mostra um aumento de 1,1% na concentração de creatinina, um substrato de OCT2). Dados in vivo descrevem interações da amiodarona sobre substratos de CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 e P-gp.

Após injeção, a concentração de amiodarona diminui rapidamente no sangue, enquanto ocorre uma impregnação dos tecidos. A atividade atinge o máximo em cerca de 15 minutos e se esgota em 4 horas. Caso não haja nova administração, o fármaco é eliminado progressivamente. A amiodarona se acumula nos tecidos caso haja nova injeção ou administração oral.

A meia-vida da amiodarona é longa, incluindo variabilidade interpaciente considerável (20 a 100 dias). Durante os primeiros dias de tratamento com cloridrato de amiodarona o produto se acumula em quase todos os tecidos, particularmente no tecido adiposo. A eliminação ocorre após alguns dias e a concentração plasmática no estado de equilíbrio é atingida entre o período de um a alguns meses dependendo de cada paciente.

Essas características justificam o emprego de doses de ataque, que visam criar rapidamente a impregnação tissular necessária à atividade terapêutica.

A iodina é parcialmente removida da molécula e é encontrada na urina como iodo; isto corresponde a 6mg/24 horas quando uma dose de 200mg de amiodarona é administrada diariamente. A parte remanescente da molécula, portanto incluindo a maior parte de iodina, é eliminada nas fezes após excreção hepática. A amiodarona é eliminada essencialmente por via biliar.

O clearance plasmático da amiodarona é baixo e a excreção renal insignificante o que permite o emprego de cloridrato de amiodarona nas posologias habituais nos pacientes com insuficiência renal.

Após a interrupção do tratamento a eliminação continua durante muitos meses. A persistência de uma atividade residual durante 10 dias a um mês deve ser levada em conta durante a condução do tratamento.

Dados de segurança pré-clínica

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, a amiodarona causou um aumento de tumores foliculares de tireoide (adenoma e/ou carcinoma) em ambos os sexos com exposição clinicamente relevantes.

Como os sinais de mutagenicidade são negativos, é proposto um mecanismo epigenético em vez de genotóxico para este tipo de indução de tumor.

No camundongo, os carcinomas não foram observados, mas foi observada uma hiperplasia folicular da tireoide, dose-dependente.

Estes efeitos sobre a tireoide em ratos e camundongos são muito provavelmente devido a efeitos da amiodarona na síntese e/ou liberação de hormônios da glândula tireoide. A relevância destes achados é considerada baixa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O cloridrato de amiodarona é contraindicado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade conhecida ao iodo, à amiodarona ou a quaisquer componentes da fórmula;

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes:

- com bradicardia sinusal, bloqueio sino-atrial e doença do nó sinusal (risco de parada sinusal), distúrbios severos de condução atrioventricular, a menos que o paciente esteja com um marcapasso implantado;
- com distúrbios de condução bi ou tri-fásicos, a menos que o paciente tenha um marcapasso implantado ou esteja em uma unidade assistencial especial e amiodarona seja administrada com retaguarda de marcapasso de demanda;
- com hipotensão arterial severa, colapso circulatório;
- com hipotensão, insuficiência respiratória severa, miocardiopatia ou insuficiência cardíaca (possível agravamento);
- que fazem uso de associação com medicamentos que possam induzir *torsade de pointes* (vide Interações Medicamentosas);
- com doença tireoidiana;
- gestação, exceto em circunstâncias excepcionais (vide Gravidez);
- lactação (vide Lactação).

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Todas estas contraindicações listadas não se aplicam quando a amiodarona é utilizada na sala de emergência em casos de fibrilação ventricular resistente a ressuscitação cardiopulmonar por choque (desfibrilador).

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Informe a seu paciente que a doação de sangue é absolutamente contraindicada durante o tratamento com cloridrato de amiodarona, devido ao dano que esse medicamento pode causar ao receptor.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

A injeção intravenosa é geralmente desaconselhada devido aos riscos hemodinâmicos (hipotensão severa, colapso circulatório). Sempre que possível, utilize o medicamento por infusão intravenosa.

A injeção intravenosa deve ser realizada somente em emergência quando falharem as alternativas terapêuticas, e somente em uma unidade de terapia intensiva sob monitoramento contínuo (ECG, pressão sanguínea).

A dosagem recomendada é de aproximadamente 5mg/kg de peso corpóreo. Exceto nos casos de fibrilação ventricular resistente à ressuscitação cardiopulmonar por choque, a amiodarona deve ser administrada por um período mínimo de 3 minutos. A injeção intravenosa não deve ser repetida antes de 15 minutos após a primeira, mesmo que tenha sido somente uma ampola (possível colapso irreversível).

Não misturar outras preparações na mesma seringa. Não injetar outras preparações na mesma linha de infusão.

Caso seja necessário continuar o tratamento com amiodarona, deve-se seguir com a administração por infusão intravenosa (vide Posologia e Modo de Usar).

Distúrbios cardíacos (vide Reações Adversas)

Foi reportado o aparecimento de novas arritmias ou a piora de arritmias tratadas, algumas vezes de forma fatal. É importante, porém difícil, diferenciar uma falta de efeito do medicamento de um efeito pró-arritmico associado ou não a uma piora da condição cardíaca. Os efeitos pró-arrítmicos são mais raramente reportados com amiodarona do que com outros agentes antiarrítmicos, e geralmente ocorrem no contexto de fatores que prolongam o intervalo QT, tais como interações medicamentosas e/ou distúrbios eletrolíticos (vide Interações Medicamentosas e Reações Adversas). Apesar do prolongamento do intervalo QT, a amiodarona exibe baixa atividade torsadogênica.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de ataque de arritmias ventriculares graves do tipo “torsades de pointes”, que é potencialmente fatal (morte súbita).

Bradicardia severa (vide Interações Medicamentosas)

Casos de bradicardia severa, potencialmente com risco de vida e bloqueio cardíaco foram observados quando a amiodarona é administrada em combinação com sofosbuvir em combinação com outro antiviral de ação direta ao vírus da hepatite C, tais como daclatasvir, simeprevir, ou ledipasvir. Portanto, a coadministração destes agentes com amiodarona não é recomendada.

Se o uso concomitante com amiodarona não puder ser evitado, recomenda-se que os pacientes sejam cuidadosamente monitorados quando se iniciar o uso de sofosbuvir em combinação com outros antivirais de ação direta. Pacientes identificados com alto risco de bradiarritmia devem ser monitorados continuamente por pelo menos 48 horas em um ambiente clínico adequado, após o início do tratamento concomitante com sofosbuvir.

Devido à meia vida longa da amiodarona, um monitoramento apropriado também deve ser realizado em pacientes que descontinuaram a amiodarona dentro dos últimos meses e que iniciarão com sofosbuvir em combinação com outros antivirais de ação direta.

Os pacientes recebendo esses medicamentos para hepatite C com amiodarona, com ou sem outros medicamentos que diminuam a frequência cardíaca, devem ser advertidos sobre os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e, caso ocorra, devem ser orientados a procurar imediatamente um médico.

Distúrbios pulmonares (vide Reações Adversas)

O aparecimento de dispneia ou tosse não produtiva pode estar relacionado à toxicidade pulmonar tal como pneumonite intersticial. Casos muito raros de pneumonite intersticial têm sido relatados com o uso intravenoso de amiodarona. Deve-se realizar raio-X de tórax, quando há suspeita de pneumonite em

pacientes que desenvolveram dispnéia de esforço, isolada ou associada com piora do estado geral (fadiga, perda de peso, febre). A terapia com amiodarona deve ser reavaliada visto que a pneumonite intersticial é geralmente reversível após a retirada precoce de amiodarona (sinais clínicos geralmente regredem dentro de 3 a 4 semanas, seguido por lenta melhora da função pulmonar e radiológica dentro de alguns meses), e deve ser considerado um tratamento com corticosteroides. Foram observados casos muito raros de complicações respiratórias severas, às vezes fatais, geralmente no período imediato após uma cirurgia (síndrome de angústia respiratória do adulto); isto pode estar relacionado com altas concentrações de oxigênio (vide Interações Medicamentosas e Reações Adversas).

Distúrbios hepáticos (vide Reações Adversas)

Um monitoramento cuidadoso dos testes de função hepática (transaminases) é recomendável assim que o uso da amiodarona for iniciado e regularmente durante o tratamento. Podem ocorrer distúrbios hepáticos agudos (incluindo insuficiência hepatocelular severa ou insuficiência hepática, algumas vezes fatal) e crônicos, com o uso de amiodarona nas formas oral e intravenosa e nas primeiras 24 horas da administração por via I.V.. Portanto, a dose de amiodarona deve ser reduzida ou o tratamento descontinuado se o aumento de transaminases exceder três vezes o valor normal.

Os sinais clínicos e biológicos de insuficiência hepática crônica decorrente do uso oral de amiodarona podem ser mínimos (hepatomegalia, aumento das transaminases em até 5 vezes os valores normais) e reversíveis após a suspensão do tratamento, contudo foram relatados casos fatais.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática assim que o uso da amiodarona for iniciado e regularmente durante o tratamento.

Distúrbios oculares

Se ocorrer diminuição da visão ou a mesma ficar embaçada, deve-se fazer prontamente um exame oftalmológico completo, incluindo fundoscopia. O aparecimento de neuropatia óptica e/ou neurite óptica que são distúrbios do nervo óptico requer a suspensão do tratamento com amiodarona, já que pode levar à cegueira.

Reações bolhosas severas

Reações cutâneas com risco de morte ou até mesmo fatais, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) (vide Reações Adversas).

Se sinais ou sintomas de SSJ, NET (ex.: *rash* cutâneo progressivo frequentemente com bolha ou lesão na mucosa) aparecerem, o tratamento com amiodarona deve ser descontinuado imediatamente.

Interações medicamentosas (vide item 6. Interações Medicamentosas):

O uso concomitante de amiodarona não é recomendado com os seguintes fármacos: beta-bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio que diminuem a frequência cardíaca (verapamil, diltiazem), laxantes que podem causar hipocalcemia.

Precauções

A amiodarona injetável só deverá ser utilizada em meio hospitalar especializado sob monitoração contínua (ECG, pressão sanguínea).

Para evitar reações no local da injeção, cloridrato de amiodarona injetável deve, sempre que possível, ser administrado através de uma via venosa central (vide Reações Adversas).

Deve-se ter cautela nos casos de hipotensão, insuficiência respiratória severa, e insuficiência cardíaca severa ou descompensada.

Anestesia (vide Interações Medicamentosas e Reações Adversas)

Antes da cirurgia, o anestesiologista deve ser informado sobre o tratamento com amiodarona.

Gravidez e lactação

A amiodarona é contraindicada durante a gravidez em virtude de seus efeitos na glândula tireoide do feto, a menos que os benefícios superem os riscos ao feto.

A amiodarona é excretada no leite materno em quantidades significativas e por isso, é contraindicada em lactantes.

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Populações especiais

Pacientes idosos: em pacientes idosos, a redução da frequência cardíaca pode ser mais pronunciada com o uso da amiodarona.

Pacientes pediátricos: a segurança e eficácia da amiodarona em pacientes pediátricos não foram estabelecidas, portanto a sua utilização não é recomendada.

A solução injetável de amiodarona contém álcool benzílico. Existem relatos de uma síndrome respiratória (“gasping syndrome”) fatal em neonatos (crianças com menos de 1 mês de vida) após a administração de soluções que contêm este conservante. Os sintomas incluem desenvolvimento súbito de dificuldade respiratória, hipotensão, bradicardia e colapso cardiovascular.

Este medicamento contém álcool benzílico, que pode ser tóxico, principalmente para recém-nascidos e crianças de até 3 anos.

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas

De acordo com os dados de segurança da amiodarona, não existem evidências de que a amiodarona prejudique a habilidade de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Farmacodinâmicas

- Medicamentos que induzem *torsade de pointes* ou prolongamento do QT

- Medicamentos que induzem *torsade de pointes*

As associações com medicamentos que podem induzir *torsade de pointes* são contraindicadas (vide Contraindicações):

- Medicamentos antiarrítmicos tais como: da Classe Ia, sotalolol, bepridil;
- Medicamentos não antiarrítmicos tais como: vincamina, alguns agentes neurolépticos, cisaprida, eritromicina I.V., pentamidina (quando administradas por via parenteral), uma vez que existe um aumento no risco de ocorrer *torsade de pointes* potencialmente letal.
- Medicamentos que causam prolongamento QT

A administração concomitante de amiodarona com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT deve estar baseada em uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios potenciais para cada paciente, pois o risco de *torsade de pointes* pode aumentar (vide Advertências) e os pacientes devem ser monitorados quanto ao prolongamento do intervalo QT.

Fluoroquinolonas devem ser evitadas por pacientes recebendo amiodarona.

- Medicamentos que reduzem a frequência cardíaca ou que causam distúrbios de automatismo ou condução

As associações com estes medicamentos não são recomendadas.

- Betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio que reduzem a frequência cardíaca (verapamil, diltiazem), uma vez que podem ocorrer distúrbios de automatismo (bradicardia excessiva) e de condução;

- Medicamentos que podem induzir hipocalcemia:

As associações com os seguintes medicamentos não são recomendadas.

- Laxativos estimulantes podem levar a hipocalcemia e consequentemente, aumento do risco de *torsade de pointes*. Por isso, devem ser utilizados outros tipos de laxantes;

Deve-se ter cautela quando os seguintes medicamentos são utilizados em associação com cloridrato de amiodarona:

- Alguns diuréticos indutores de hipocalcemia, isolados ou combinados;
- Corticosteroides sistêmicos (gluco-, mineralo-), tetracosactida;
- Anfotericina B (IV);

Deve-se prevenir o início de hipocalcemia (e corrigir a hipocalcemia); o intervalo QT deve ser monitorado e, em caso de *torsade de pointes*, não administrar antiarrítmicos (instituir marcapasso ventricular; pode ser administrado magnésio I.V.).

- Anestesia geral (vide Precauções e Reações adversas):

Foram relatadas complicações potencialmente severas em pacientes submetidos à anestesia geral: bradicardia (irresponsiva à atropina), hipotensão, distúrbios da condução, redução do débito cardíaco.

Foram observados casos muito raros de complicações respiratórias severas (síndrome de angústia respiratória aguda do adulto), às vezes fatais, geralmente no período pós-cirúrgico imediato. Isto pode estar relacionado com uma possível interação com altas concentrações de oxigênio.

Efeito de cloridrato de amiodarona sobre outros produtos

A amiodarona e/ou seu metabólito, a desetilamiodarona, inibem os CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e a glicoproteína P e podem aumentar a exposição de seus substratos.

Devido à longa meia-vida da amiodarona, as interações podem ser observadas por vários meses após a descontinuação da amiodarona.

- Substratos P-gp

A amiodarona é um inibidor da P-gp. A administração concomitante com substratos da P-gp deverá resultar em aumento de suas exposições.

- Digitálicos

Pode ocorrer perturbação no automatismo (bradicardia excessiva) e na condução atrioventricular (ação sinérgica). Além disso, um aumento na concentração plasmática da digoxina é possível devido à redução do *clearance* de digoxina.

Devem ser monitorados os níveis de digoxina plasmática e ECG. Os pacientes devem ser observados quanto aos sinais clínicos de toxicidade digitálica. Pode ser necessário ajuste posológico do digitálico.

- Dabigatrana

Deve-se ter cautela quando a amiodarona é administrada com dabigatrana devido ao risco de sangramento. Se necessário, ajustar a dose de dabigatrana de acordo com as informações de sua bula.

- Substratos do CYP 2C9

A amiodarona aumenta as concentrações de substratos da CYP 2C9 tais como varfarina ou fenitoína através da inibição do citocromo P450 2C9.

- Varfarina

A combinação de varfarina com amiodarona pode exacerbar o efeito do anticoagulante oral, elevando o risco de sangramento. É necessário monitorar os níveis de protrombina (INR) regularmente e ajustar as doses orais do anticoagulante durante e após o tratamento com amiodarona.

- Fenitoína:

A combinação de fenitoína com amiodarona pode resultar em superdose de fenitoína, resultando em sinais neurológicos. Deve ser empregada monitoração clínica e a dose de fenitoína deve ser reduzida logo que surgirem sinais de superdose. Devem ser determinados os níveis de fenitoína plasmática.

- Substratos do CYP 2D6

- Flecaínida:

A amiodarona aumenta as concentrações plasmáticas da flecaínida, pela inibição do citocromo CYP2D6.

Portanto, a dose de flecaínida deve ser ajustada.

- Substratos do CYP P450 3A4:

Quando tais substâncias são administradas concomitantemente com amiodarona, um inibidor do CYP3A4, pode ocorrer um aumento de suas concentrações no plasma, o que poderá acarretar num possível aumento de sua toxicidade.

- Ciclosporina: a combinação com amiodarona pode aumentar os níveis plasmáticos de ciclosporina. A dose deve ser ajustada.

- Fentanila: a combinação com amiodarona pode acentuar os efeitos farmacológicos da fentanila e aumentar o risco de toxicidade.

- Estatinas: o risco de toxicidade muscular (ex.: rabdomiólise) é aumentado pela administração concomitante de amiodarona e estatinas metabolizadas pelo CYP3A4, tais como sinvastatina, atorvastatina e lovastatina.

Recomenda-se o uso de estatinas não metabolizadas pelo CYP3A4 quando administradas com amiodarona.

- Outros medicamentos metabolizados pelo CYP3A4: lidocaína, tacrolimus, sildenafila, midazolam, triazolam, diidroergotamina, ergotamina e colchicina.

Efeito de outros produtos sobre cloridrato de amiodarona

Os inibidores do CYP 3A4 e do CYP 2C8 podem ter um potencial para inibir o metabolismo da amiodarona e aumentar a sua exposição.

Recomenda-se evitar inibidores do CYP 3A4 (por exemplo, suco de toranja e determinados medicamentos) durante o tratamento com amiodarona.

Outras interações medicamentosas com cloridrato de amiodarona (vide Advertências e Precauções)

A administração concomitante de amiodarona com sofosbuvir em combinação com outro antiviral de ação direta sobre o vírus da Hepatite C (como daclatasvir, simeprevir ou ledipasvir) não é recomendada, pois pode levar a bradicardia sintomática grave. O mecanismo para este efeito de bradicardia é desconhecido.

Se a coadministração não puder ser evitada, o monitoramento cardíaco é recomendado (vide Advertências e Precauções).

Alimentos: evitar o consumo de suco de toranja.

Interferência em exames laboratoriais: não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de cloridrato de amiodarona em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz.

Aspectos físicos: ampola de vidro âmbar contendo 3 mL.

Características organolépticas: solução ligeiramente amarelada, livre de material particulado.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

Estabilidade de amiodarona solução injetável após diluição:

Amiodarona solução injetável mantém-se estável por aproximadamente 24 horas, após diluição com solução de Glicose a 5%, quando armazenada em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C), ao abrigo da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Devido às características farmacêuticas, não se deve utilizar concentrações inferiores a 600 mg/L. Utilizar exclusivamente solução de glicose 5% para diluição e conservar a solução diluída em temperatura ambiente (15 a 30 °C), ao abrigo da luz. A solução deve ser administrada dentro de 24 horas. Não misturar qualquer outro produto no líquido de infusão.

Incompatibilidades: na presença de amiodarona, equipamentos que contenham plasticizante (massa modelada acrescentada ao material plástico para obter as características necessárias) tais como DEHP (di-2-etilhexilftalato) podem liberar o plasticizante dentro da solução de infusão. Com objetivo de minimizar a exposição do paciente ao DEHP, a diluição final de amiodarona para infusão deve ser preferencialmente administrada através de sistemas que não contenham DEHP.

- Infusão intravenosa

A dose de ataque usual é de 5 mg/kg em 250 mL de solução de glicose a 5%, administrados por um período de 20 minutos a 2 horas. Isto pode ser repetido de 2 a 3 vezes por um período de 24 horas. A velocidade de infusão deve ser ajustada à evolução clínica.

O efeito terapêutico aparece dentro dos primeiros minutos e então decresce progressivamente, por este motivo uma infusão contínua deve ser instituída.

Dose de manutenção: 10 a 20 mg/kg/dia (geralmente 600 a 800 mg/24 h, até 1200 mg/24 h) em 250 mL de solução de glicose a 5% durante alguns dias. O tratamento de manutenção por via oral deve ser iniciado no primeiro dia da infusão.

- Administração em bolus I.V. (vide Advertências)

Dose de 5 mg/kg, a duração da injeção jamais deverá ser inferior a 3 minutos. A preparação não deve ser misturada com outra preparação na mesma seringa.

No caso específico de fibrilação ventricular resistente a ressuscitação cardiopulmonar por choque, a primeira dose de amiodarona 300 mg (ou 5 mg/kg) diluída em 20 mL de solução de glicose a 5% é administrada por injeção I.V. em *bolus*. Uma dose adicional de 150 mg (ou 2,5 mg/kg) I.V. pode ser considerada se a fibrilação ventricular persistir.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de cloridrato de amiodarona administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso o paciente esqueça de administrar uma dose, ele deverá administrá-la assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, esperar por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Orientações para abertura da ampola:

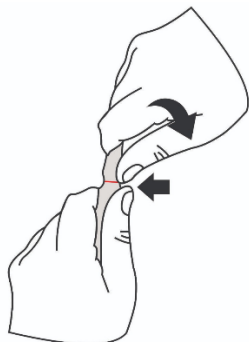
A ampola de cloridrato de amiodarona solução injetável possui sistema de quebra que facilita sua abertura. Este sistema de quebra pode ser por meio de anel de ruptura (Vibrac) ou ponto único (OPC).

No sistema de anel de ruptura (Vibrac) há um anel aplicado no gargalo da ampola composto por tinta específica que fragiliza o vidro e facilita a ruptura neste local.

No sistema de ponto único (OPC) há um ponto de tinta comum que tem função de orientar o local de apoio para que se faça a força que irá gerar o rompimento da ampola no gargalo. Neste caso o gargalo não possui anel de tinta, porém, possui uma incisão superficial (fio cut) que facilita a ruptura neste local. Siga as orientações abaixo para realizar a abertura da ampola de forma correta.

Anel de ruptura (Vibrac):

1. Segure a ampola inclinada em um ângulo de 45°.
2. Posicione os dedos polegares no gargalo da ampola, onde possui o anel de ruptura, que corresponde ao local indicado para rompimento.
3. Posicione os dedos indicadores na haste e no corpo da ampola, de forma que o gargalo que é o local da ruptura esteja no centro desta distância.
4. Certifique-se de que não está apertando a haste da ampola, para evitar que ela se quebre.
5. Exerça força com os polegares para frente e com o indicador que está na haste da ampola para trás, para realizar a abertura da ampola.



Ponto único (OPC):

1. Segure a ampola pelo corpo.
2. Com a outra mão segure a haste de forma que o polegar e o indicador estejam posicionados na direção do ponto de tinta.
3. Exerça força sobre a haste fazendo um movimento de rotação para trás para realizar a abertura da ampola.



9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum ($\geq 10\%$), comum (≥ 1 e $< 10\%$), incomum ($\geq 0,1$ e $< 1\%$), raro ($\geq 0,01$ e $< 0,1\%$) e muito raro ($< 0,01\%$) e frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Reações Adversas	Frequência
Distúrbios sanguíneos e sistema linfático	
Neutropenia, agranulocitose	Desconhecida
Distúrbios cardíacos	
Bradicardia geralmente moderada	Comum
Aparecimento de piora da arritmia, seguida, às vezes, por parada cardíaca (vide Advertências e Interações Medicamentosas)	Muito raro
Bradicardia acentuada, parada sinusal que pode determinar a descontinuidade do tratamento com amiodarona, principalmente nos pacientes com disfunção do nódulo sinusal e em pacientes idosos	Muito raro
<i>Torsade de pointes</i> (vide Advertências e Interações medicamentosas)	Desconhecida
Distúrbios endócrinos (vide Advertências e Precauções)	
Hipertireoidismo	Desconhecida
Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH)	Muito raro
Distúrbios oftálmicos	
Neuropatia ótica/neurite, que pode progredir para a cegueira (vide Advertências e Precauções).	Desconhecida
Distúrbios gastrointestinais	
Náusea	Muito raro

Pancreatite/pancreatite aguda	Desconhecida
Distúrbios gerais e condições no local da administração	
Reações no local da aplicação, tais como: dor, eritema, edema, necrose, extravasamento, infiltração, inflamação, endurecimento, tromboflebite, flebite, celulite, infecção e modificação na pigmentação	Comum
Distúrbios hepato-biliares (vide Advertências e Precauções)	
Aumento isolado das transaminases séricas, que são normalmente moderadas (1,5 a 3 vezes o valor normal) no início da terapia. Os níveis podem retornar ao normal com redução da dose ou mesmo espontaneamente	Muito raro
Distúrbios hepáticos agudos com aumento das transaminases séricas e/ou icterícia, incluindo insuficiência hepática, às vezes fatal (vide Advertências)	Muito raro
Distúrbios do sistema imunológico	
Choque anafilático	Muito raro
Edema angioneurótico (Edema de Quincke)	Desconhecida
Distúrbios músculo-esquelético e de tecido conjuntivo	
Dor nas costas	Desconhecida
Distúrbios do sistema nervoso	
Hipertensão intracraniana benigna (pseudo tumor cerebral), cefaleia	Muito raro
Distúrbios psiquiátricos	
Estado confusional/delírio, alucinação	Desconhecida
Distúrbios mamários e do sistema reprodutivo	
Diminuição da libido	Desconhecida
Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino	
Pneumonite intersticial ou fibrose, às vezes fatal (vide Advertências), complicações respiratórias severas (síndrome de angústia respiratória aguda no adulto) às vezes fatais (vide Advertências e Interações Medicamentosas).	Muito raro
Broncoespasmo e/ou apnéia em casos de deficiência respiratória severa e especialmente em pacientes asmáticos	Muito raro
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Transpiração	Muito raro
Eczema, urticária, reações cutâneas severas às vezes fatal incluindo necrólise epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson, dermatite bolhosa e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos	Desconhecida
Distúrbios vasculares	
Queda da pressão sanguínea, geralmente moderada e transitória. Foram relatados casos de hipotensão severa ou colapso após administração de superdose ou injeção muito rápida	Comum
Rubor quente	Muito raro

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Não há dados disponíveis sobre superdose de amiodarona intravenosa. Após superdose oral de amiodarona, foram relatados alguns casos de bradicardia sinusal, bloqueio cardíaco, taquicardia ventricular, *torsade de pointes*, insuficiência circulatória e disfunção hepática.

Tratamento

O tratamento deve ser sintomático. A amiodarona e seus metabólitos não são removidos por diálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1343.0122

Farm. Resp.: Dr. Renato Silva

CRF-MG: n° 10.042

Registrado e produzido por:

HIPOLABOR FARMACÊUTICA Ltda.

Rod BR 262 - Km 12,3, Borges /Sabará – MG

CEP: 34.735-010

CNPJ: 19.570.720/0001-10

SAC 0800 031 1133

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/10/2024.

Rev.07



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/03/2015	0197992/15-2	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Atualização conforme RDC 47/2009.	VPS	50mg/ml - Caixa contendo 100 ampolas x 3mL
28/06/2018	0517303/18-5	10459 – GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Composição 5. Advertências e Precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas	VPS	50mg/ml - Caixa contendo 100 ampolas x 3mL
23/03/2021	1119008/21-6	10452 – GENÉRICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas	VPS	50mg/ml - Caixa contendo 100 ampolas x 3mL
06/06/2023	0578768/23-2	10452 – GENÉRICO - Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Cuidados de armazenamento do medicamento. - Posologia e modo de usar.	VPS	50mg/ml - Caixa contendo 100 ampolas x 3mL
24/10/2024	NA – objeto de pleito desta notificação eletrônica	10452 – GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Adequação das bulas do paciente e profissional de saúde conforme RDC nº 768/2022 e instruções normativas relacionadas.	VPS	50mg/ml - Caixa contendo 100 ampolas x 3mL