

cloridrato de amiodarona

Fresenius Kabi Brasil Ltda.

Solução injetável

50 mg/ml

cloridrato de amiodarona

Medicamento Genérico, Lei nº 9.787, de 1999.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

cloridrato de amiodarona

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 50 mg/mL: caixa contendo 50 ampolas de vidro âmbar com 3 mL.

**VIA DE ADMINISTRAÇÃO: EXCLUSIVAMENTE PARA USO INTRAVENOSO.
USO ADULTO.**

COMPOSIÇÃO

Cada ampola com 3 mL contém 150 mg de cloridrato de amiodarona.

Cada mL da solução injetável contém 50 mg de cloridrato de amiodarona.

Excipientes: polissorbato 80, álcool benzílico e água para injetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE 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 intravenosa (IV) 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 20 mL 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 resultados independentes, a proporção de admissão de sobreviventes ao hospital no grupo da amiodarona quando comparada ao grupo do placebo foi 1,6 (95% de intervalo de confiança, 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 (5 mg/kg de peso corpóreo estimado, diluídos em 30 mL de solução de glicose a 5%) e lidocaína semelhante ao placebo ou lidocaína (1,5 mg/kg na concentração de 10 mg/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 (95% de intervalo de confiança, 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 do fármaco 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

Cloridrato de 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-isquêmica

- 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 ioduro; 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 epigênico 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 tiroide, dose-dependente.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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-fasciculares, a menos que o paciente tenha um marcapasso implantado ou esteja em uma unidade assistencial especial e cloridrato de 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*” (ver item “Interações Medicamentosas”);
- com doença tireoidiana;
- gestação, exceto em circunstâncias excepcionais (ver item Gravidez);
- lactação (ver item 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).

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 5 mg/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 cloridrato de amiodarona, deve-se seguir com a administração por infusão intravenosa (ver item 8. Posologia e Modo de Usar).

Distúrbios cardíacos (ver item 9. 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-arrítmico 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 (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 9. REAÇÕES ADVERSAS). Apesar do prolongamento do intervalo QT, a amiodarona exibe baixa atividade torsadogênica.

Bradicardia severa (ver item 6. 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 diminuem 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 (ver item 9. 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 dispneia 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 regridem 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 (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS E 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Distúrbios hepáticos (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS): um monitoramento cuidadoso dos testes de função hepática (transaminases) é recomendável assim que o uso de 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 intravenosa. 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.

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) (ver item 9. 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 (ver 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 (ver item 9. REAÇÕES ADVERSAS).

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

Anestesia (ver item 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS e 9. REAÇÕES ADVERSAS): antes da cirurgia, o anestesista 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: 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 cloridrato 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 é contraindicado para o uso por crianças.

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 (ver item 4. Contraindicações):

- Medicamentos antiarrítmicos tais como: da Classe Ia, sotalolol, bepridil,

- Medicamentos não antiarrítmicos tais como: vincamina, alguns agentes neurolépticos, cisaprida, eritromicina IV, 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 (ver item 5. Advertências e Precauções) 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 conseqüentemente, 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;

- corticosteróides 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 IV).

- Anestesia geral (ver item 5. Advertências e Precauções e item 9. 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:

- Flecainida: o cloridrato de amiodarona aumenta as concentrações plasmáticas da flecainida, pela inibição do citocromo CYP 2D6. Portanto, a dose de flecainida deve ser ajustada.

- Substratos do CYP 450 3A4:

Quando tais substâncias são administradas concomitantemente com cloridrato de amiodarona, um inibidor do CYP 3A4, 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 CYP 3A4: lidocaína, tacrolimus, sildenafil, 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 (ver item 5. 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 (ver item 5. 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

O medicamento cloridrato de amiodarona, solução injetável, deve ser mantido em sua embalagem secundária original até o momento do uso. Deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C), protegido da luz. O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação.

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 secundária original.

Após diluição manter em temperatura ambiente (entre 15° e 30°C) por até 24 horas, ao abrigo da luz.

Características físicas e organolépticas: cloridrato de amiodarona é uma solução límpida amarelada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O medicamento deve ser utilizado conforme prescrição médica. O volume disponível em cada unidade não pode ser inferior ao volume declarado. Para retirada do conteúdo total do medicamento deve-se aspirar o volume declarado no item "Composição", podendo permanecer solução remanescente na ampola devido à presença de um excesso mínimo para permitir a retirada e administração do volume declarado.

Atenção: medicamentos parenterais devem ser bem inspecionados visualmente antes da administração, para se detectar alterações de coloração ou presença de partículas sempre que o recipiente e a solução assim o permitirem.

Devido às características farmacêuticas, não se deve utilizar concentrações inferiores a 600 mg/L. Utilizar, exclusivamente solução de glicose 5% para diluição, 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/24h, até 1200 mg/24h) 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 IV (ver item 5. Advertências e Precauções)

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 IV em bolus. Uma dose adicional de 150 mg (ou 2,5mg/kg) IV 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.

POSIÇÃO ADEQUADA PARA ABERTURA DA AMPOLA COM PONTO DE RUPTURA

1. Deixar a ampola na posição de aproximadamente 45° (minimizando o risco de que partículas caiam dentro da ampola).



2. Com a ponta do dedo polegar fazer apoio no estrangulamento (lado oposto ao ponto de tinta e a incisão). Com o dedo indicador envolver a parte superior da ampola (balão), pressionando-a para trás.



9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum (≥10%); comum (≥ 1 e < 10%) incomum (≥ 0,1 e < 1%); raro (≥ 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	
Bradycardia geralmente moderada	Comum
Aparecimento de piora da arritmia, seguida, às vezes, por parada cardíaca (vide Advertências e Interações Medicamentosas).	Muito raro
Bradycardia acentuada, parada sinusal que pode determinar a descontinuidade do tratamento com amiodarona, principalmente nos pacientes com disfunção do nóculo 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 gastrintestinais	

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 apneia 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

Reg. MS 1.0041.0206

Farmacêutico Responsável: Cíntia M. P. Garcia
CRF-SP 34871

Fabricado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Anápolis-GO

Registrado por:
Fresenius Kabi Brasil Ltda.
Av. Marginal Projetada, 1652 – Barueri – SP
C.N.P.J 49.324.221/0001-04
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

**Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em
28/06/2018.**

ME – 20001961V03



SAC 0800 7073855
fresenius.br@fresenius-kabi.com

Anexo B
Histórico de Alteração para Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera 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
-	-	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	NA	NA	NA	NA	8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VPS	50 MG/ML SOL INJ IV CT 50 AMP VD AMB X 3 ML
							6. COMO DEVO USAR ESTE EDICAMENTO?	VP	
26/03/2021	1165397/21-3	10452 - Genérico – Notificação de Alteração de Texto de bula - RDC 60/12.	10/09/2020	3075528/20-0	1959 GENERICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de registro (incorporação de empresa)	30/11/2020	9. Reações adversas DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG/ML SOL INJ IV CT 50 AMP VD AMB X 3 ML
							DIZERES LEGAIS	VP	
27/04/2019	1298154/20-1	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	VP e VPS	50 MG/ML SOL INJ IV CT 50 AMP VD AMB X 3 ML