

ANCORON®
cloridrato de amiodarona
Comprimidos revestidos 100 mg ou 200 mg
Solução injetável 50 mg/mL
Suspensão oral (gotas) 200 mg/mL

USO ORAL (COMPRIMIDOS REVESTIDOS E GOTAS)
USO INTRAVENOSO (SOLUÇÃO INJETÁVEL)
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 100 mg ou 200 mg de cloridrato de amiodarona. Embalagem com 20 e 30 comprimidos revestidos.

Solução injetável com 150 mg de cloridrato de amiodarona em cada ampola. Embalagem com 50 ampolas (embalagem hospitalar) com 3 mL cada.

Suspensão oral (gotas) com 200 mg/mL de cloridrato de amiodarona. Embalagem com 1 frasco de 30 mL.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de ANCORON® 100 mg contém:

cloridrato de amiodarona..... 100 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido
(celulose microcristalina, amido, estearato de magnésio, crospovidona, copovidona, polissorbato 80, dióxido de silício, corante LA vermelho Ponceau, corante LA vermelho eritrosina, lactose monoidratada, macrogol e hipromelose)

Cada comprimido revestido de ANCORON® 200 mg contém:

cloridrato de amiodarona..... 200 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido revestido
(celulose microcristalina, amido, estearato de magnésio, crospovidona, copovidona, polissorbato 80, dióxido de silício, corante LA vermelho Ponceau, corante LA vermelho eritrosina, lactose monoidratada, macrogol e hipromelose)

Cada mL de ANCORON® injetável contém:

cloridrato de amiodarona..... 50 mg
veículo q.s.p..... 1 mL
(polissorbato 80, álcool benzílico, ácido cítrico monoidratado, citrato de sódio di-hidratado)

Cada mL (aproximadamente 20 gotas) de ANCORON® suspensão oral contém:

cloridrato de amiodarona..... 200 mg
veículo q.s.p..... 1 mL
(crospovidona, polissorbato 80, propilenoglicol, simeticona, metilparabeno, propilparabeno, sucralose, corante vermelho Ponceau, ácido cítrico monoidratado, citrato de sódio di-hidratado, essência de laranja e água purificada)

Cada 100 mg de cloridrato de amiodarona contém 94,55 mg de amiodarona base.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO

ANCORON® é um medicamento antiarrítmico que contém cloridrato de amiodarona. Essa substância atua no coração, controlando as alterações dos batimentos cardíacos, chamadas arritmias cardíacas. ANCORON® é indicado para o controle das arritmias ventriculares; arritmias supraventriculares (*flutter* atrial, fibrilação atrial, taquicardia supraventricular); e alterações do ritmo cardíaco associadas à síndrome de Wolff-Parkinson-White.

O uso de ANCORON® é particularmente indicado quando essas arritmias puderem agravar outra doença cardíaca, como a angina do peito e a insuficiência cardíaca.

Não indique ANCORON® para outras pessoas que apresentem sintomas iguais aos seus, pois esse pode não ser o tratamento adequado e poderá causar danos sérios à saúde. Só o médico pode avaliar e indicar o tratamento com ANCORON®.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conservar o medicamento em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

PRAZO DE VALIDADE

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

ANCORON® é contraindicado durante a gravidez, podendo ocasionar problemas na glândula tireoide do feto; entretanto, a critério médico, em situações graves ou com risco de vida, o benefício materno pode superar os riscos

para o feto. ANCORON® pode permanecer no seu organismo por meses após você ter interrompido o tratamento. Assim, converse com o seu médico caso você pretenda engravidar. Da mesma forma, informe ao seu médico se você está amamentando, pois ANCORON® pode passar para o leite e causar problemas à criança. Você não deve amamentar se estiver tomando ANCORON®. Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

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

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

A dose e o uso de ANCORON® devem ser sempre orientados pelo médico. Qualquer modificação na dose utilizada ou interrupção no tratamento só deve ser feita sob orientação médica.

Antes de iniciar o tratamento com ANCORON®, informe o seu médico sobre todas as suas condições de saúde: problemas respiratórios, problemas de fígado, alterações na glândula tireoide, problemas de pressão arterial. ANCORON® injetável só deve ser utilizado em ambiente hospitalar especializado, sob monitorização contínua. Agite antes de usar a suspensão oral de ANCORON® gotas até que o líquido fique homogêneo. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Esquecimento de dose (dose omitida): se você se esquecer de tomar uma dose, procure tomá-la assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, despreze a dose esquecida e volte ao seu esquema normal. Não tome duas doses ao mesmo tempo.

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS

Antes e durante o tratamento com ANCORON®, você deverá ser submetido a avaliação clínica, exames de sangue, raios X de tórax e exame dos olhos.

ANCORON® pode causar efeitos potencialmente graves, incluindo problemas pulmonares, distúrbios do fígado, piora do ritmo cardíaco, alterações da tireoide, visuais, neurológicas e da pele.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis, como tosse seca, sensação de falta de ar, dificuldade para andar, tremor nas mãos, mudanças na coloração da pele ou constipação, náusea e vômitos persistentes.

ANCORON® injetável: podem ocorrer reações no local da aplicação, como dor, vermelhidão, inflamação, inchaço, infiltração por extravasamento, infecção, necrose, flebite, celulite e modificação na pigmentação da pele.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS

Alguns medicamentos podem interagir com ANCORON® e causar efeitos adversos. Em alguns casos, a dose de ANCORON® ou de outros medicamentos associados precisa ser alterada. Informe seu médico se você estiver usando:

- Analgésicos (remédios para dor) à base de opioides; antibióticos; antialérgicos (loratadina).
- Anticoagulantes (varfarina); antidepressivos; cimetidina; dextrometorfano (antitussígeno).
- Diidroergotamina; diuréticos; fármacos antiepilépticos; erva-de-são-joão.
- Imunossupressores (ciclosporina); medicamentos para o tratamento de HIV.
- Medicamentos para tratamento de diabetes.
- Medicamentos para o coração, circulação ou pressão arterial.
- Medicamentos para tratar colesterol alto (sinvastatina).
- Midazolam ou triazolam.
- Sildenafil.

Interação com alimentos: não beba suco de *grapefruit* (toranja ou pomelo) durante o tratamento com ANCORON®. O suco de *grapefruit* aumenta a absorção de ANCORON® pelo intestino, podendo causar efeitos tóxicos.

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Este medicamento não deve ser usado em caso de hipersensibilidade ao cloridrato de amiodarona, a qualquer componente da formulação ou ao iodo; doenças da tireoide e alguns tipos de doenças cardíacas, o médico deve ser informado.

Durante o tratamento com ANCORON®, você deve evitar a exposição aos raios solares e usar roupas protetoras e filtro solar.

Em pacientes idosos, a redução da frequência cardíaca pode ser mais acentuada com o uso da amiodarona.

A amiodarona pode causar aumento ou diminuição da atividade da glândula tireoide, especialmente em pacientes com antecedentes pessoais ou familiares de doença tireoidiana.

Antes de qualquer cirurgia, o anestesista deve ser informado do uso de amiodarona pelo paciente.

ANCORON® injetável só deve ser utilizado em ambiente hospitalar especializado, sob monitorização contínua. Para evitar reações locais, ANCORON® injetável deve, sempre que possível, ser administrado através de uma via venosa central.

A solução injetável de amiodarona contém álcool benzílico. Têm ocorrido relatos de casos fatais de dificuldade respiratória em recém-nascidos após a administração de soluções que contêm esse conservante. Os sintomas incluem inicialmente engasgos, redução da pressão arterial, diminuição do ritmo cardíaco e parada cardíaca.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

CARACTERÍSTICAS

ANCORON[®] é um medicamento antiarrítmico com efeito predominante da classe III (classificação de Vaughan-Williams), disponível para administração oral e intravenosa. Seu componente ativo (cloridrato de amiodarona) não está relacionado a nenhum outro fármaco antiarrítmico existente; é um derivado benzofurânico, com peso molecular de 681,8 na forma salina (cloridrato) e propriedades hidrofílicas (amina terciária) e lipofílicas (anel benzênico diádado e benzofurânico).

Propriedades farmacológicas

Efeitos eletrofisiológicos/mecanismo de ação: ANCORON[®] é eficaz na prevenção ou supressão de arritmias experimentalmente induzidas. O efeito antiarrítmico de ANCORON[®] pode ser relacionado a pelo menos duas propriedades principais.

O principal mecanismo iônico pelo qual a amiodarona exerce seu efeito antiarrítmico é uma diminuição da condutância para o potássio, que ocasiona um prolongamento na duração do potencial de ação e do período refratário em todo o tecido cardíaco [incluindo o nó sinusal, o átrio, o nó atrioventricular (AV), o sistema His-Purkinje e o ventrículo], sem afetar significativamente o potencial transmembrana diastólico. Afeta em menor grau a condutância para a entrada de sódio e cálcio, com efeito reduzido na amplitude do potencial de ação e na velocidade de despolarização. A amiodarona diminui o automatismo do nó sinusal e do nó AV, prolonga a condução AV e diminui o automatismo das fibras de condução espontânea do sistema de Purkinje. O efeito na condução intra-atrial (PA) e intraventricular (HV) é variável. A diminuição da condução nodal se expressa pelo aumento do intervalo AH e rebaixamento do ponto de Wenckebach AV, com a estimulação atrial programada. O período refratário do sistema His-Purkinje se prolonga, sem afetar o tempo de condução. O intervalo HV não se modifica. ANCORON[®] prolonga o estado refratário e diminui a condução das vias teciduais acessórias em pacientes com síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). Também produz antagonismo não competitivo dos receptores alfa e beta-adrenérgicos. ANCORON[®] é considerado fundamentalmente um antiarrítmico da classe III, com algumas propriedades da classe I (amiodarona também bloqueia, com afinidade seletiva, os canais inativados de sódio). Esses efeitos eletrofisiológicos podem refletir na diminuição da frequência sinusal, prolongamento de intervalo PR e QTc, QRS ligeiramente alargado, diminuição da amplitude da onda T com alargamento e bifurcação desta e aparecimento da onda U. O efeito eletrofisiológico mais consistente ocasionado pela administração endovenosa da amiodarona é o retardamento da condução e o prolongamento da refratariedade na junção AV.

Efeitos hemodinâmicos

Função ventricular normal: em pacientes com boa função ventricular, a administração oral de ANCORON[®] não produz alterações no débito cardíaco, mas a infusão endovenosa lenta produz bradicardia; se a infusão for rápida, provoca taquicardia reflexa por diminuição da pressão arterial. ANCORON[®] produz vasodilatação periférica, diminuindo, portanto, a resistência vascular periférica (pós-carga), com aumento secundário do índice cardíaco.

Disfunção ventricular: a administração oral de ANCORON[®], mesmo em pacientes com má função ventricular, com ou sem insuficiência cardíaca estabelecida, não produz alterações significativas na fração de ejeção do ventrículo esquerdo, inclusive em pacientes com frações de ejeção entre 15% e 20%; entretanto, doses orais elevadas podem, raramente, produzir hipotensão. Em pacientes com má função ventricular, a administração endovenosa rápida de amiodarona pode produzir hipotensão grave e diminuição transitória do índice cardíaco, sem alterações na resistência vascular periférica, porém, com aumento da pressão capilar pulmonar. Quando a fração de ejeção for maior do que 30%, a infusão endovenosa lenta de amiodarona não altera o índice cardíaco e o volume sistólico.

Circulação coronariana: ANCORON[®] produz vasodilatação coronariana, responsável, em parte, pelo efeito antianginoso, que consiste em (1) redução de longa duração da frequência cardíaca, (2) diminuição moderada e transitória da pressão arterial, (3) redução do consumo miocárdico de oxigênio, (4) aumento acentuado do fluxo sanguíneo miocárdico, (5) inibição parcial dos efeitos das catecolaminas.

Propriedades farmacocinéticas

ANCORON[®] é absorvido de forma lenta e variável no trato gastrointestinal. Sua biodisponibilidade oral é de 50%, variando de 33% a 65% em vários estudos. Seu volume de distribuição é amplo e variável, em consequência de grande acúmulo no tecido adiposo e em órgãos altamente vascularizados (fígado, pulmão, baço), fazendo com que o estado de equilíbrio e as concentrações terapêuticas plasmáticas sejam atingidos gradualmente e sua eliminação seja prolongada. A ligação às proteínas é elevada (96%). Sua biotransformação é na maior parte hepática. A amiodarona é metabolizada a desetilamiodarona, que é seu metabólito ativo, pelo grupo enzimático do citocromo P450 (CYP3A4) e CYP2C8. A eliminação é bifásica; a meia-vida inicial de eliminação após a interrupção do tratamento por via oral é de 2,5 a 10 dias, seguida da fase terminal, que varia entre oito e 107 dias. A meia-vida terminal de eliminação para a desetilamiodarona é em média de 61 dias.

Após dose única endovenosa, ANCORON[®] apresenta início de ação entre um e 30 minutos, com duração do efeito de uma a três horas. Após dose única oral, o tempo para a concentração máxima é de três a sete horas. A concentração plasmática terapêutica é de 1 mcg a 2,5 mcg (de 0,001 mg a 0,0025 mg) por mL. Ao se iniciar o tratamento por via oral com doses de ataque elevadas, o efeito pode ocorrer em poucas horas. Durante tratamento prolongado por via oral, o efeito ocorre no período de dois a 21 dias. Após a interrupção do tratamento por via oral, o efeito da amiodarona permanece por tempo variável (semanas a meses). Concentrações plasmáticas de amiodarona são detectáveis até seis meses após a suspensão do tratamento. A amiodarona tem excreção biliar. Aproximadamente 25% da dose é excretada no leite materno. A amiodarona não é eliminada por hemodiálise; sua cinética de distribuição e eliminação não se modifica em pacientes que requerem diálise crônica.

Em estudos clínicos de dois a sete dias, o *clearance* da amiodarona após administração IV em pacientes com taquicardia ventricular e fibrilação ventricular foram da faixa de 220 e 440 mL/h/kg. Idade, sexo, doença renal e doença hepática (cirrose) não apresentam efeitos marcados na disposição da amiodarona ou do seu metabólito (desetilamiodarona). Comprometimento renal não influencia a farmacocinética da amiodarona. Após uma dose única de amiodarona IV em pacientes cirróticos, significativamente a média das concentrações e a C_{máx} foram mais baixas para a desetilamiodarona, mas os níveis médios de amiodarona permaneceram inalterados. Indivíduos normais com

mais de 65 anos de idade apresentaram *clearances* mais baixos (cerca de 100 mL/h/kg) do que em indivíduos mais jovens (cerca de 150 mL/h/kg) e um aumento no t_{1/2} de cerca de 20 a 47 dias. Em pacientes com disfunção ventricular esquerda severa, as farmacocinéticas da amiodarona não são significativamente alteradas, mas a t_{1/2} da desetilamiodarona se prolongou. Embora não tenha sido definido ajuste de dose em pacientes com anormalidades renais, hepáticas ou cardíacas durante o tratamento crônico com amiodarona oral, é recomendável uma monitoração clínica estrita aos pacientes idosos e naqueles com disfunção ventricular esquerda severa. Não está estabelecida a relação entre concentração do fármaco e resposta terapêutica para uso intravenoso a curto prazo. Concentrações no estado de equilíbrio de 1 a 2,5 mg/L foram associadas aos efeitos antiarrítmicos e toxicidade aceitável após terapia com amiodarona oral crônica.

INDICAÇÕES

Amiodarona oral

Arritmias ventriculares (profilaxia e tratamento): taquicardia ventricular ou fibrilação ventricular hemodinamicamente instáveis. Na maioria dos pacientes, a amiodarona produz uma eliminação completa da atividade ectópica ventricular. É eficaz nas arritmias ventriculares em pacientes com coronariopatia que já apresentaram taquicardia ventricular e fibrilação ventricular, na taquicardia ventricular idiopática recorrente e nas arritmias ventriculares da cardiopatia chagásica. Nos pacientes com miocardiopatia dilatada, a amiodarona diminui a incidência de taquicardia ventricular. Após infarto do miocárdio, no tratamento antiarrítmico profilático de pacientes com arritmias ventriculares complexas persistentes e assintomáticas. Em pacientes com arritmia ventricular maligna (com exceção do subgrupo de pacientes com antecedente de fibrilação ventricular e fração de ejeção menor do que 30%) e com miocardiopatia hipertrófica concomitante à arritmia ventricular maligna. Na angina associada a arritmias e a insuficiência cardíaca não controlada, em casos de contraindicação ou de ineficácia de outros tratamentos.

Arritmias supraventriculares (profilaxia e tratamento): arritmias supraventriculares refratárias ao tratamento convencional, especialmente quando associadas à síndrome de WPW, incluindo fibrilação atrial paroxística, *flutter* atrial, taquicardia atrial ectópica e taquicardia supraventricular paroxística tanto das reentradas do nó AV como da taquicardia reentrante AV.

Amiodarona endovenosa

Arritmias ventriculares: sempre que se pretenda reduzir o período de latência, principalmente quando for iniciado o tratamento para taquicardia ventricular recorrente, fibrilação ventricular ou ambas. Para o tratamento de recorrência de taquicardia ventricular, em pacientes com tratamento de longo prazo, nos quais a causa da recorrência for uma dose oral insuficiente. Na forma de infusão endovenosa contínua, para reduzir rapidamente a atividade ectópica ventricular em pacientes com arritmias ventriculares complexas. Em pacientes com cardiopatia chagásica que apresentem batimentos ventriculares prematuros pareados e/ou polimórficos e salvas de taquicardia ventricular. Após cirurgia cardíaca, para controle rápido de taquicardia ventricular sustentada e fibrilação ventricular.

Arritmias supraventriculares: em casos em que a arritmia for muito rápida e mal tolerada. Para conversão ao ritmo sinusal de episódios de taquicardia supraventricular; na diminuição da frequência ventricular da fibrilação atrial e *flutter* atrial. Em pacientes com taquicardia supraventricular com ritmo ventricular muito rápido e suspeita de via de condução AV acessória. Nas taquiarritmias graves associadas à síndrome de WPW.

CONTRAINDICAÇÕES

ANCORON® é contraindicado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade ao iodo, à amiodarona ou a qualquer um dos excipientes da fórmula.
- Bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial e doença do nó sinusal (sem que um marcapasso artificial esteja implantado – risco de parada sinusal).
- Distúrbios graves de condução AV (bloqueios AVs de alto grau, bloqueios bi ou trifasciculares).
- Doença tireoidiana presente ou anterior. Em caso de dúvida (antecedentes incertos, história tireoidiana familiar), avaliar a função glandular antes de iniciar o tratamento.
- Associação com medicamentos que possam induzir "torsade de pointes", inclusive outros antiarrítmicos.

A administração intravenosa em bolus é contraindicada em caso de hipotensão, insuficiência respiratória grave, miocardiopatia ou insuficiência cardíaca.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: **D**

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.

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

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

Carcinogênese, mutagênese e comprometimento da fertilidade: não foram conduzidos estudos com amiodarona injetável, mas amiodarona oral causou aumento estatisticamente significativo dose dependente na incidência de tumores da tireoide (adenoma folicular e/ou carcinoma) em ratos. A incidência de tumores da tireoide em ratos foi maior que a incidência no grupo controle nos mais baixos níveis de doses testados, ou seja, 5 mg/kg/d (aproximadamente 0,08 vezes a dose máxima de manutenção humana recomendada: 600 mg em 50 kg de paciente). Num estudo reprodutivo no qual a amiodarona foi dada intravenosamente a coelhos nas doses de 5, 10 ou 25 mg/kg/d (cerca de 0,1; 0,3 e 0,7 vezes a dose máxima humana recomendada com base na área de superfície corpórea), mortes maternas ocorreram em todos os grupos, incluindo o dos controles. A embriotoxicidade ocorreu nas doses de 10 mg/kg e acima. Não houve evidência de embriotoxicidade observada na dose de 5 mg/kg e não foi observada teratogenicidade em nenhuma das doses. Num estudo teratológico no qual a amiodarona foi administrada em infusão contínua IV em ratos em doses de 25, 50 ou 100 mg/kg/d (cerca de 0,4; 0,7 e 1,4 vezes a dose máxima humana

recomendada quando comparada na área de superfície corporal), toxicidade materna (evidenciada por ganho de peso e consumo de alimento reduzidos) e embriotoxicidade (evidenciado como aumentadas reabsorções, diminuição de tamanho da prole – vida, reduzido peso corporal, e ossificação retardada do esterno e do metacarpo) foram observadas no grupo das doses de 100 mg/kg.

Manifestações cardíacas: a relação risco–benefício deve ser avaliada em situações clínicas como insuficiência cardíaca congestiva e hipopotassemia. Na hipopotassemia, a amiodarona pode ser ineficaz ou arritmogênica, devendo-se corrigir os níveis de potássio sérico antes de se iniciar o tratamento com amiodarona. Assim, recomenda-se a realização de um eletrocardiograma (ECG) e a medida do potássio sérico, antes do início do tratamento com ANCORON®. Durante o tratamento, é recomendada monitorização de transaminases e do ECG. O aparecimento de bloqueio AV de segundo ou terceiro grau, bloqueio sinoatrial ou de um bloqueio bifascicular durante o tratamento com amiodarona determina a suspensão do tratamento. A ocorrência de novas arritmias ou a evolução para arritmias fatais foram relatadas. Essa informação é importante, mas é difícil diferenciar a falta de efeito do fármaco de um efeito pró-arritmico ou decorrente de piora da condição cardíaca. Efeitos pró-arritmicos são mais raramente relatados com cloridrato de amiodarona do que com outros agentes antiarrítmicos e, geralmente, ocorrem devido a interações medicamentosas ou desequilíbrio eletrolítico. Durante cirurgias cardíacas a céu aberto em pacientes que utilizam amiodarona, há o risco de hipotensão após a eliminação da circulação extracorpórea.

Distúrbios da tireoide: a amiodarona pode ocasionar distúrbios da tireoide (hipertiroidismo e hipotiroidismo), sobretudo em pacientes com antecedentes pessoais ou familiares de doença tireoidiana. Recomenda-se a avaliação clínica e laboratorial da função tireoidiana, antes e durante o tratamento com ANCORON®, e por vários meses após a descontinuação do fármaco. Em caso de suspeita de disfunção da tireoide, deve ser pesquisado o nível sérico de TSH ultrasensível. Hipertiroidismo pode ocorrer durante e após o tratamento com amiodarona ou alguns meses após a descontinuação. Aspectos clínicos como perda de peso, aparecimento de arritmia, angina e insuficiência cardíaca devem alertar o médico. O diagnóstico é baseado em nítida diminuição nos níveis séricos de TSH ultrasensível. Nesse caso, a administração de amiodarona deve ser suspensa. A recuperação geralmente ocorre alguns meses após a interrupção do tratamento; recuperação clínica antecede a normalização de parâmetros laboratoriais. Casos graves, às vezes fatais, requerem tratamento de emergência. A presença de iodo na molécula de amiodarona pode alterar o resultado de alguns testes tireoidianos (fixação do iodo radioativo, PBI), mas a função tireoidiana pode ser avaliada por outros testes (T3, T4 e TSH ultrasensível). A amiodarona inibe a conversão periférica de tiroxina (T4) em triiodotiroxina (T3) e pode causar alterações bioquímicas isoladas. Nesses casos, não há razão para descontinuação do tratamento. Deve-se suspeitar de hipotiroidismo quando ocorrer ganho de peso e bradicardia excessiva.

Uso pediátrico: a segurança e eficácia da amiodarona em pacientes pediátricos não foram estabelecidas de forma definitiva, sua utilização deve ser realizada sob critério médico. A amiodarona é particularmente indicada no tratamento das arritmias pediátricas, nos casos refratários a outros antiarrítmicos. Quando se usa amiodarona simultaneamente com digoxina, pode existir uma interação maior em crianças do que em adultos. Nas crianças, a frequência de efeitos adversos é baixa e o crescimento parece não ser afetado, apesar da existência de alterações na função tireoidiana. O início e a duração da ação da amiodarona podem ser mais curtos. A preparação injetável de amiodarona contém álcool benzílico como conservante. O acúmulo de álcool benzílico tem sido associado com "*gasping syndrome*" em neonatos, uma forma de colapso cardiopulmonar súbito. Assim, deve-se ter cautela com relação ao potencial acúmulo de álcool benzílico quando a amiodarona é administrada por via intravenosa.

Uso em idosos: em pacientes idosos, a redução da frequência cardíaca pode ser mais pronunciada com o uso da amiodarona. Recomenda-se acompanhamento mais estrito nesse tipo de paciente.

Anestesia: antes de cirurgia, o anestesista deve ser informado do uso de amiodarona pelo paciente.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Associações contraindicadas

Substâncias biotransformadas pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4): a amiodarona é um inibidor do CYP3A4; quando substâncias biotransformadas por esse citocromo são administradas com amiodarona, pode ocorrer aumento das concentrações séricas dessas substâncias, com 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, com aumento de toxicidade. *Outros medicamentos metabolizados pelo CYP3A4:* lidocaína, tacrolimo, sildenafil, midazolam, triazolam, diidroergotamina, sinvastatina e outras estatinas.

Medicamentos antiarrítmicos: os medicamentos de classe Ia, bepridil, quinidínicos, sotalol provocam risco de "*torsade de pointes*".

Medicamentos não-antiarrítmicos que podem provocar "torsade de pointes": cisaprida, vincamina, alguns agentes neurolépticos, eritromicina IV, pentamidina (quando administradas por via parenteral).

Associações desaconselhadas

Laxantes: podem levar à depleção de potássio com conseqüente risco de "*torsade de pointes*", em função da hipocalcemia.

Betabloqueadores e antagonistas do cálcio (verapamil, diltiazem): a amiodarona pode potencializar bradicardia, parada sinusal e bloqueio AV, especialmente em pacientes com disfunção sinusal subjacente. Se isso ocorrer, recomenda-se a redução da dose de amiodarona, do betabloqueador ou do bloqueador do canal de cálcio; em alguns casos, o tratamento com amiodarona pode ser continuado após colocação de marcapasso.

Associações que exigem precauções especiais

Medicamentos hipocalciantes, como corticoides, anfotericina B, tetracosactide e alguns diuréticos: deve-se prevenir a hipocalcemia ou corrigi-la, e monitorar o intervalo QT. Em caso de "*torsade de pointes*", não administrar antiarrítmicos e instituir tratamento com dispositivos eletrônicos (marcapasso, cardioversor-desfibrilador, de acordo com a indicação apropriada). Pode ser administrado magnésio IV.

Outros antiarrítmicos: a amiodarona pode produzir efeitos cardíacos aditivos e aumentar o risco de taquiarritmias. A amiodarona aumenta as concentrações plasmáticas de quinidina, procainamida, flecainida e fenitoína; o uso simultâneo de amiodarona com quinidina pode provocar "*torsade de pointes*". Portanto, o uso simultâneo da

amiodarona com os antiarrítmicos da classe I requer maior atenção. A dose desses agentes antiarrítmicos deverá ser reduzida para 30%-50% e suspensa gradualmente vários dias após o início do tratamento com amiodarona. Quando for necessário tratamento com antiarrítmicos associados à amiodarona, deve-se utilizar a menor dose terapêutica eficaz.

Anticoagulantes: a amiodarona aumenta as concentrações de varfarina pela inibição do citocromo P450 2C9, elevando o risco de sangramento. Deve ser feito um controle mais frequente da taxa de protrombina, assim como a adaptação da posologia dos anticoagulantes durante o tratamento com a amiodarona e após sua suspensão.

Digitálicos: podem interferir no automatismo e na condução AV, por sinergismo aditivo, podendo levar à bradicardia excessiva. A amiodarona aumenta a concentração plasmática da digoxina. Em caso de associação com digitálicos, recomenda-se acompanhamento clínico, laboratorial, ECG e eventual ajuste posológico do digitálico.

Fenitoína: a amiodarona aumenta as concentrações plasmáticas de fenitoína, por inibição do citocromo P4502C9, com aumento da incidência de efeitos adversos e toxicidade, podendo resultar em manifestações neurológicas. Recomenda-se acompanhamento clínico, verificação do nível plasmático da fenitoína e redução de sua dose se surgirem sinais de superdose.

Anestésicos gerais: foram relatadas complicações potencialmente graves em pacientes tratados com amiodarona submetidos à anestesia geral, como bradicardia (resistente à atropina), hipotensão, distúrbios da condução, redução do débito cardíaco. Foram também observados alguns casos de complicações respiratórias graves (síndrome de angústia respiratória do adulto), ocasionalmente com óbito, geralmente no pós-operatório imediato.

Diuréticos de alça ou diuréticos tiazídicos ou indapamida: o uso simultâneo de amiodarona com diuréticos espoliadores de potássio pode produzir aumento no risco de arritmias associadas à hipopotassemia.

Iodeto sódico I 123 ou iodeto sódico I 131 ou pertecnetato sódico Tc99m: a amiodarona pode inibir a captação na tireoide.

Interação com alimentos

Suco de *grapefruit* não deve ser ingerido durante o tratamento com amiodarona por via oral, porque inibe a biotransformação intestinal de fármacos, mediada pelo CYP3A4, o que pode resultar em níveis plasmáticos tóxicos de amiodarona.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

As reações adversas a ANCORON® são geralmente relacionadas à dose. Portanto, para manutenção do tratamento, deve-se usar a mínima dose eficaz, para evitar ou minimizar efeitos indesejáveis. Reações adversas são mais frequentemente observadas com doses altas (≥ 400 mg/dia), sendo as mais graves: toxicidade pulmonar, exacerbação de arritmias e lesão hepática grave (rara).

As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum ($> 10\%$), comum ($1\%-9,9\%$), incomum ($0,1\%-0,9\%$), raro ($0,01\%-0,09\%$) e muito raro ($< 0,01\%$).

Manifestações pulmonares

Comuns: toxicidade pulmonar (alveolar/pneumonite intersticial ou fibrose pulmonar, pleurite, bronquiolite e pneumonia obliterante), às vezes, fatal.

Muito raras: broncoespasmo em pacientes com insuficiência respiratória grave, especialmente em asmáticos.

Foram relatados alguns casos, às vezes fatais, de síndrome de angústia respiratória do adulto após cirurgia.

Manifestações neuromusculares

Comuns: tremor extrapiramidal, distúrbios do sono e pesadelos.

Incomuns: neuropatia periférica e/ou miopatia são geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento.

Muito raras: cefaleia, hipertensão intracraniana e ataxia cerebelar.

Manifestações hepáticas

Muito comuns: aumento isolado de transaminases, de forma moderada, no início do tratamento (1,5-3 vezes o valor normal), podendo retornar ao normal espontaneamente ou com redução de dose.

Comuns: elevação de transaminases, icterícia e insuficiência hepática, algumas vezes fatal.

Muito raras: doença hepática crônica (cirrose), podendo ser fatal.

A monitoração regular da função hepática é recomendável durante o tratamento. A dose de amiodarona deverá ser reduzida ou suspensa se as transaminases excederem três vezes os valores normais.

Manifestações oftalmológicas

Muito comuns: microdepósitos corneanos, usualmente limitados à área subpupilar, às vezes com halos coloridos, sob luz intensa, ou visão turva. Os microdepósitos consistem de depósitos de complexos lipídicos e são reversíveis com a suspensão do tratamento.

Muito raros: neuropatia ótica/neurite, que pode evoluir para amaurose.

Amiodarona injetável

Desordens na administração

Comuns: reações no local da aplicação, tais como dor, eritema, flebite superficial, inflamação, edema, infiltração por extravasamento, endurecimento, infecção, necrose, flebite, celulite e modificação na pigmentação.

Efeitos gerais

Comuns: diminuição da pressão sanguínea geralmente moderada e transitória.

Muito raros: efeitos diversos e aparentemente excepcionais (alguns casos isolados) foram descritos após administração IV direta, como choque anafilático, hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral), sudorese, rubor, broncoespasmo e/ou apneia em caso de insuficiência respiratória grave, especialmente nos asmáticos, complicações respiratórias (síndrome de angústia respiratória do adulto) e pneumonite intersticial.

MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Ancoron[®] comprimidos e suspensão oral (gotas)

Geral

O tratamento se dá em duas fases, sendo a primeira de ataque e a segunda, de manutenção. Recomenda-se terapia de manutenção em forma intermitente; em geral administra-se durante cinco dias (de segunda a sexta) com dois dias (sábado e domingo) sem tratamento. Os comprimidos podem ser administrados em uma, duas ou três vezes ao dia, sempre durante ou após as refeições. Por ser uma medicação com meia-vida e duração de ação longa, a eventual falha na administração por alguns dias não irá alterar significativamente seu perfil farmacodinâmico.

A dose de amiodarona não deve ser reduzida em pacientes com insuficiência renal (deve-se monitorizar a função tireoidiana); em contrapartida, recomenda-se a redução da dose em caso de insuficiência hepática. ANCORON[®] gotas deve ser agitado antes de seu uso, a fim de homogeneizar a suspensão oral.

Ancoron[®] injetável

Gerais

- A administração deve ser iniciada somente em ambiente hospitalar devendo o paciente permanecer internado pelo menos durante a administração venosa.
- É preferível infusão venosa contínua ou intermitente, devido à dificuldade no ajuste da dosagem e à possibilidade de se produzirem reações adversas importantes.
- A dosagem deve ser ajustada segundo as características individuais de cada paciente, em função da resposta clínica, aparecimento de toxicidade e, em alguns casos, das concentrações plasmáticas da amiodarona.
- Por razões galênicas não devem ser utilizadas concentrações inferiores a duas ampolas de soluto.
- Utilizar exclusivamente solução glicosada isotônica.
- Deve ser evitada administração de concentrações menores de 150 mg em 250 mL de solução, visto que, em altas diluições pode ocorrer precipitação dos sais de cloridrato de amiodarona.
- Não devem ser preparadas outras soluções com a mesma seringa de amiodarona injetável e não devem ser misturadas outras soluções na mesma linha de infusão quando da administração da amiodarona.
- A amiodarona deve ser diluída somente em soro glicosado a 5%, não deve ser adicionado outro produto no líquido de perfusão.

Preparação

- Infusões inferiores a duas horas nas concentrações de 1,0 a 5,0 mg/mL (em soro glicosado 5%) e velocidade de infusão de 0,5 mg/min, podem ser realizadas em tubos de cloreto de polivinila (PVC). A amiodarona adere à parede de materiais a base de PVC, diminuindo sua chegada ao sangue; no entanto, estudos clínicos realizados com amiodarona injetável já levam em consideração esse fenômeno, de modo que as doses utilizadas nesses estudos já foram validadas para a prática clínica demonstrando perda de menos de 10%.
- Infusões superiores a duas horas devem ser realizadas em recipientes de vidro ou em tubos de "poliolefina".
- Recipientes contendo tampões podem provocar precipitação da amiodarona.
- A amiodarona pode sofrer lixiviação por materiais contendo DEHP (di-2-etilhexilftalato), especialmente se for infundida em concentrações mais altas ou lentamente.

Administração

- A infusão intravenosa deve ser administrada através de uma bomba de infusão preferencialmente via cateter venoso central (subclávia ou jugular); utilizando filtro ("in-line filter"). As concentrações das soluções não devem preferencialmente, exceder 2 mg/mL para infusões de mais de uma hora em veia periférica.
- Dose de ataque: infundir os primeiros 150 mg [adicionar 150 mg em 100 mL de soro glicosado a 5%], 1,5 mg/mL em dez minutos (15 mg/minuto); seguidos por 360 mg [adicionar 900 mg em 500 mL de soro glicosado a 5%], 1,8 mg/mL por seis horas (1 mg/min). Não exceder o fluxo de 30 mg/min durante as primeiras 24 horas.
- Nas primeiras 24 horas, a dose deve ser individualizada para cada paciente, no entanto, em estudos clínicos controlados, doses médias diárias acima de 2100 mg foram associadas com risco de hipotensão. O fluxo de infusão inicial não deve exceder 30 mg/min. Baseado na experiência de estudos clínicos com amiodarona IV, a manutenção da infusão acima de 0,5 mg/min pode ser cuidadosamente continuada por duas a três semanas conforme a idade do paciente, função renal, ou função ventricular esquerda. A experiência é limitada em pacientes recebendo amiodarona IV por mais que três semanas.
- Após as primeiras 24 horas, deve ser mantida a razão de 0,5 mg/min (720 mg/24 horas) na concentração de 1 a 6 mg/mL (concentrações maiores que 2 mg/mL devem ser administradas via cateter venoso central). No caso de episódios de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular hemodinamicamente instável, infusões suplementares de amiodarona IV 150 mg diluída em 100 mL de soro glicosado a 5% podem ser administradas. Desta maneira, as infusões devem ser administradas em pelo menos dez minutos para minimizar o risco de hipotensão. O fluxo de manutenção da infusão pode ser aumentado para atingir a supressão efetiva da arritmia.
- Manutenção da infusão: após as primeiras 24 horas, infundir o fluxo de 0,5 mg/min. Diluir a dose em soro glicosado a 5% na concentração de 1 a 6 mg/mL; concentrações maiores que 2 mg/mL devem ser administradas por via venosa central. Concentrações de amiodarona superiores a 2 mg/mL em veia periférica podem levar à lesão da parede da veia e provocar flebite, sobretudo se a infusão durar mais de uma hora. Na ocorrência de reação adversa, a velocidade de infusão deve ser diminuída ou alterada.
- As propriedades das soluções contendo amiodarona podem sofrer alterações de modo que a gota na superfície do equipo contador de gotas pode diminuir de volume (e de concentração). O ideal é utilizar um sistema de bomba de infusão ou aumentar o gotejamento, sem exceder 0,5 mg/min. A amiodarona IV deve, se possível, ser administrada através de cateter venoso central dedicado com exclusividade. Pode-se utilizar um sistema de seleção de substâncias a serem administradas a cada momento. Porém, a amiodarona não deve ser misturada com outros medicamentos injetáveis ao mesmo tempo.
- Deve ser evitada a administração de concentrações menores de 150 mg em 250 mL de solução. Visto que, em altas diluições pode ocorrer precipitação de sais de cloridrato de amiodarona.
- Recomenda-se mudar para a via oral, na dose de manutenção, no 4º ou 5º dia de tratamento.

Estabilidade

- A estocagem em poliolefina por 24 horas em temperatura ambiente não resulta em perda da amiodarona por adsorção (1 mg/mL em soro glicosado 5%). Quando analisada por HPLC a concentração final foi de 97,7% ± 1,5% da concentração inicial.
- A amiodarona é estável por cinco dias quando estocada em frascos de vidro. A perda substancial da amiodarona (40% em 120 horas) ocorreu nas soluções estocadas em bolsas de PVC ou infundidas através de materiais de PVC.
- A amiodarona intravenosa mostrou ser lixiviada por plásticos, incluindo DEHP (di-2-etilhexilftalato). O grau de lixiviação aumenta quando a infusão é feita em altas concentrações e em fluxos mais lentos.

Incompatibilidades de misturas: soluções de amiodarona em soro glicosado a 5% são incompatíveis com as seguintes substâncias: aminofilina, nafato de cefamandol, cefazolina sódica, mezlocilina sódica, heparina sódica, bicarbonato de sódio.

POSOLOGIA

Dose oral usual para adultos: arritmias ventriculares

De ataque: de 800 mg a 1.200 mg (em média 1.000 mg) ao dia durante período de uma a duas semanas (ou mais, se necessário; em média 10 dias) até que se produza resposta terapêutica inicial e/ou impregnação eletrocardiográfica ou apareçam reações adversas; para doses acima de 1.000 mg ao dia ou se aparecerem reações adversas gastrointestinais, pode-se administrar em doses fracionadas com as refeições. Quando for atingido controle adequado ou aparecerem excessivas reações adversas, a dose deverá ser reduzida até 600 mg ou 800 mg ao dia durante um mês e, posteriormente, deve ser reduzida outra vez até a mínima dose de manutenção eficaz.

De manutenção: aproximadamente 400 mg ao dia, a dosagem deverá ser aumentada ou reduzida conforme a necessidade. Nos pacientes com arritmias ventriculares complexas persistentes e assintomáticas após infarto do miocárdio, administra-se 1.000 mg ao dia durante período de cinco dias (ou mais, se necessário). Quando for atingido controle adequado ou aparecerem reações adversas, a dose deverá ser reduzida a 200 mg ao dia sob a forma de manutenção.

Nos casos de angina do peito concomitantes à arritmia, recomenda-se o uso da dosagem preconizada segundo o tipo de arritmia. Nos pacientes com angina do peito, recomenda-se a administração de 600 mg ao dia durante duas semanas e, posteriormente, a dose deverá ser reduzida a 400 mg ao dia durante duas semanas ou mais. A dose de manutenção mínima eficaz será determinada por meio do resultado terapêutico e/ou da impregnação eletrocardiográfica; varia segundo o paciente de 200 mg a 400 mg ao dia.

Dose oral usual para adultos: taquicardia supraventricular

De ataque: de 600 mg a 800 mg ao dia durante uma semana ou até que se produza resposta terapêutica inicial e/ou impregnação eletrocardiográfica ou apareçam reações adversas. Quando for atingido controle adequado ou aparecerem excessivas reações adversas, a dose deverá ser reduzida a 400 mg ao dia durante três semanas.

De manutenção: de 200 mg a 400 mg ao dia.

Dose oral usual para crianças

De ataque: 10 mg/kg de peso corporal ao dia ou 800 mg/1,72 m² de superfície corporal ao dia durante 10 dias ou até que se produza resposta terapêutica inicial e/ou impregnação eletrocardiográfica ou apareçam reações adversas. Quando for atingido controle adequado ou aparecerem excessivas reações adversas, a dose deverá ser reduzida até 5 mg/kg de peso ou 400 mg/1,72 m² de superfície corporal ao dia durante várias semanas e, posteriormente, deverá ser reduzida outra vez até a mínima dose de manutenção eficaz.

De manutenção: 2-4 mg/kg de peso ao dia ou 200 mg/1,72 m² de superfície corporal ao dia.

Dose endovenosa usual para adultos

Injeção em bolus lento: em caso de se requerer supressão rápida da arritmia, administra-se injeção lenta por via venosa na dose de no máximo 5 mg/kg de peso corporal durante período de cinco minutos, podendo-se administrar uma segunda injeção na mesma dose após pelo menos 15 minutos (tempo médio transcorrido até que se produza o efeito terapêutico máximo). A duração da injeção jamais deverá ser inferior a três minutos. Não misturar outro produto na seringa.

Infusão endovenosa intermitente: 5 mg/kg de peso podem ser infundidos em período de 20 minutos a duas horas, usualmente em concentrações de 300 mg de amiodarona em 250 mL de solução glicosada a 5%. A dose pode ser repetida 2-4 vezes, de modo que em 24 horas sejam administrados de 450 mg a 1.200 mg.

Infusão endovenosa contínua: usualmente, concentrações de 300 mg de amiodarona em 250 mL de solução glicosada a 5% podem ser infundidas com ou sem bomba de infusão contínua 10-20 mg/kg/dia (aproximadamente 7-14 mcg/kg/min).

Dose endovenosa usual para crianças

Injeção em bolus lento: em caso de se requerer suspensão rápida da arritmia, administra-se injeção lenta por via venosa na dose de 3-6 mg/kg de peso corporal durante período de cinco minutos.

SUPERDOSAGEM

O tratamento é principalmente sintomático e de manutenção e pode incluir o seguinte: (1) se a ingestão for recente, pode ser benéfica a indução de vômito e/ou a lavagem gástrica; (2) é importante o controle do ritmo cardíaco e da pressão arterial; (3) para a bradicardia, pode estar indicado um agonista beta-adrenérgico ou um marcapasso; (4) a hipotensão pode responder aos inotrópicos positivos e/ou aos vasopressores.

PACIENTES IDOSOS

Não está bem determinado se é necessário o ajuste de dose para pacientes idosos. Porém, em vista da alta frequência de redução das funções hepática, renal ou cardíaca e da presença de doenças ou terapias medicamentosas

concomitantes, a dose de amiodarona deve ser cuidadosamente controlada. Dessa maneira, a dose inicial deve ser a menor possível.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

ANCORON® comprimidos revestidos e ANCORON® solução injetável: MS n° 1.0033.0001.
ANCORON® suspensão oral (gotas): MS n° 1.0033.0162.

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP n° 25.125

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.
Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP
CNPJ: 61.230.314/0001-75
Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.
Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu – SP
Indústria brasileira
www.libbs.com.br

 **08000-135044**
libbs@libbs.com.br

Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.
ANC_8_732245 L.98