

ANCORON®

cloridrato de amiodarona

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

Solução injetável com 50 mg/mL de cloridrato de amiodarona. Embalagens contendo 6 ampolas de 3 mL ou 50 ampolas de 3 mL (embalagem hospitalar).

Suspensão oral (gotas) com 200 mg/mL de cloridrato de amiodarona. Embalagem contendo 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, povidona, polissorbato, dióxido de silício, corante vermelho Ponceau, corante vermelho eritrosina, lactose, macrogol e ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilatometilmetacrílico).

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, povidona, polissorbato, dióxido de silício, corante vermelho Ponceau, corante vermelho eritrosina, lactose, macrogol e ácido poli 2-(dimetilamino)etilmetacrilatocobutilmetacrilatometilmetacrílico).

Cada ampola de ANCORON® injetável contém:

cloridrato de amiodarona..... 150 mg

veículo q.s.p.....3 mL

(polissorbato 80, álcool benzílico e água para injeção).

Cada mL (aproximadamente 30 gotas) de ANCORON® GOTAS contém:

cloridrato de amiodarona.....200 mg

veículo q.s.p..... 1 mL

(carmelose sódica, celulose microcristalina, polissorbato 80, propilenoglicol, silicona (emulsão), metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, corante vermelho Ponceau, essência de laranja e água).

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO

ANCORON® é um medicamento antiarrítmico que contém *cloridrato de amiodarona*. Esta substância atua no coração, controlando as alterações dos batimentos cardíacos, chamadas "arritmias cardíacas". ANCORON® é indicado para o controle das seguintes arritmias: arritmias ventriculares; arritmias supraventriculares (*flutter* atrial, fibrilação atrial, taquicardia supraventricular); 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 este 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° e 30°C). Proteger da luz e umidade.

PRAZO DE VALIDADE: Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento tem uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Medicamentos fora do prazo de validade não devem ser utilizados, pois podem prejudicar a saúde.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Informe seu médico sobre a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

ANCORON® é contra-indicado durante a gravidez, podendo ocasionar problemas na glândula tireóide 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 seu médico, caso você pretenda engravidar.

Da mesma forma, informe a 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®.

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 tireóide, problemas de pressão arterial.

Se você esquecer de tomar uma dose do ANCORON®, não tome a dose dobrada no próximo horário da medicação para repor a dose perdida. Continue com a próxima dose programada normalmente.

ANCORON® injetável só deve ser utilizado em ambiente hospitalar especializado, sob monitorização contínua.

Agitar 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.

Interrupção do tratamento

Não interromper o tratamento sem o conhecimento de 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 tireóide, 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.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS

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

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

- Analgésicos (remédios para dor) à base de opióides; antibióticos; antialérgicos (loratadina);
- Anticoagulantes (varfarina); antidepressivos; cimetidina; dextrometorfano (antitussígeno);
- Diidroergotamina; diuréticos; fármacos anti-epilépticos; erva-de-São João;
- Imunossupressores (ciclosporina); medicamentos para o tratamento do 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.

CONTRA-INDICAÇÕES 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 tireóide; e alguns tipos de doenças cardíacas.

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 tireóide, especialmente em pacientes com antecedentes pessoais ou familiares de doença tireoideana.

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 este conservante. Os sintomas incluem inicialmente engasgos, redução da pressão arterial, diminuição do ritmo cardíaco e parada cardíaca.

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS

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 diiodado 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 à 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 Wolf-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). Estes 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 da mesma 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 uma 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 35% 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 desetilamiodarona é o metabólito ativo. 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 8 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 1 a 30 minutos, com duração do efeito de 1 a 3 horas.

Após dose única oral, o tempo para a concentração máxima é de 3 a 7 horas. A concentração plasmática terapêutica é de 1 a 2,5 mcg (de 0,001 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 2 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 6 meses após a suspensão do tratamento. A amiodarona tem excreção biliar. Aproximadamente 25% da dose são excretadas 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.

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 que 30%) e com miocardiopatia hipertrófica concomitante a arritmia ventricular maligna.

Na angina associada a arritmias e a insuficiência cardíaca não controlada, em casos de contra-indicação 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 salvos 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 átrio-ventricular acessória. Nas taquiarritmias graves associadas à síndrome de WPW.

CONTRA-INDICAÇÕES

ANCORON® é contra-indicado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade ao iodo, à amiodarona ou a qualquer um dos excipientes da fórmula;
- Bradicardia sinusal, bloqueio sino-atrial e doença do nó sinusal (sem que um marcapasso artificial esteja implantado - risco de parada sinusal);
- Distúrbios graves de condução atrioventricular (bloqueios atrioventriculares 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 é contra-indicada em caso de hipotensão, insuficiência respiratória grave, miocardiopatia ou insuficiência cardíaca.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

Gravidez e 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.

A amiodarona é contra-indicada durante a gravidez, em virtude de seus efeitos na glândula tireóide 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 contra-indicada em lactantes.

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 ECG e a medida do potássio sérico, *antes* do início do tratamento com ANCORON®.

Durante o tratamento, são recomendados monitorização de transaminases e do ECG.

O aparecimento de bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau, bloqueio sino-atrial 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. Esta informação é importante, mas é difícil diferenciar uma falta de efeito do fármaco, de um efeito pró-arrítmico decorrente de uma piora da condição cardíaca.

Efeitos pró-arrítmicos são mais raramente relatados com cloridrato de amiodarona 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 extra-corpórea.

Distúrbios da tireóide

A amiodarona pode ocasionar distúrbios da tireóide (hipertireoidismo e hipotireoidismo), sobretudo em pacientes com antecedentes pessoais ou familiares de doença tireoideana.

Recomenda-se a avaliação clínica e laboratorial da função tireoideana, antes e durante o tratamento com ANCORON®, e por vários meses após a descontinuação do fármaco. Em caso de suspeita de disfunção da tireóide, deve ser pesquisado o nível sérico de TSH ultra-sensível.

Hipertireoidismo 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 ultra-sensível. 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 ultra-sensível). 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 hipotireoidismo 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 tireoideana. O início e 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 um acompanhamento mais estrito neste tipo de paciente.

Anestesia

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

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

a) Associações contra-indicadas

- *Substâncias biotransformadas pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4):* a amiodarona é um inibidor do CYP3A4; quando substâncias biotransformadas por este citocromo são administradas com a amiodarona, pode ocorrer aumento das concentrações séricas dessas substâncias, com aumento de sua toxicidade: *Ciclosporina:* a combinação com a amiodarona pode aumentar os níveis plasmáticos de ciclosporina; a dose deve ser ajustada. *Fentanila:* a combinação com a amiodarona pode acentuar os efeitos farmacológicos da fentanila, com aumento de toxicidade. *Outros medicamentos metabolizados pelo CYP3A4:* lidocaína, tracolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, diidroergotamina, sinvastatina e outras estatinas.
- *Medicamentos antiarrítmicos*, como os de classe Ia, bepridil, quinidínicos, sotalol (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).

b) 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 isto ocorrer, recomenda-se a redução da dose de amiodarona, do beta-bloqueador ou do bloqueador do canal de cálcio; em alguns casos, o tratamento com amiodarona pode ser continuado após colocação de marcapasso.

c) Associações que exigem precauções especiais

- *Medicamentos hipocalciantes*, como corticóides, 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 marcapasso. 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 necessário tratamento antiarrítmico adicionando-se amiodarona, este deve ser iniciado com a metade da dose habitual recomendada.

- *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 freqüente 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 atrioventricular, 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 um 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 tireóide.

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 ao 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 freqüentemente 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: cefaléia, hipertensão intracraniana e ataxia cerebelar.

Manifestações hepáticas

Muito comuns: aumento isolado de transaminases, de forma moderada, no início do tratamento (1,5 a 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.

ANCORON® 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:

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

Comuns: diminuição da pressão sanguínea geralmente moderada e transitória

POSOLOGIA

AMIODARONA ORAL

Recomendações gerais para o uso oral (comprimidos ou gotas): 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 5 dias (segunda à sexta) com 2 dias (sábado e domingo) sem tratamento. Os comprimidos podem ser administrados em 1, 2 ou 3 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 tireoideana); 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.

Dose Oral Usual Para Adultos

Arritmias ventriculares

De ataque: de 800 a 1.200 mg (em média 1.000 mg) ao dia durante um período de 1 a 2 semanas (ou maior, se necessário; em média 10 dias) até que se produza uma 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 um controle adequado ou aparecerem excessivas reações adversas, a dose deverá ser reduzida até 600 ou 800 mg ao dia durante 1 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 um período de 5 dias (ou maior, se necessário). Quando for atingido um 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 2 semanas e posteriormente a dose deverá ser reduzida a 400 mg ao dia durante 2 semanas mais. A dose de manutenção mínima eficaz será determinada através do resultado terapêutico e/ou da impregnação eletrocardiográfica; varia segundo o paciente de 200 a 400 mg ao dia.

Taquicardia supraventricular

De ataque: de 600 a 800 mg ao dia durante uma semana ou até que se produza uma resposta terapêutica inicial e/ou impregnação eletrocardiográfica ou apareçam reações adversas. Quando for atingido um controle adequado ou aparecerem excessivas reações adversas, a dose deverá ser reduzida a 400 mg ao dia durante 3 semanas.

De Manutenção: de 200 a 400 mg ao dia.

Dose Oral Usual Para Crianças

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

AMIODARONA ENDOVENOSA

Recomendações gerais para uso endovenoso (injetável): recomenda-se iniciar a administração de amiodarona no hospital e o paciente deve permanecer internado pelo menos durante a administração endovenosa (é preferível infusão endovenosa 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. A amiodarona endovenosa não apresenta incompatibilidade com as soluções parenterais rotineiramente utilizadas.

Deve ser evitada a administração de concentrações menores que 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 4^o ou 5^o dia de tratamento.

Esta via deve ser evitada em caso de cardiomegalia e principalmente se houver disfunção ventricular severa, particularmente em pacientes idosos. ANCORON® injetável deve ser administrado preferivelmente através de um cateter venoso central (subclavia ou jugular) devido às reações locais que podem ocorrer em veias periféricas. A velocidade de infusão deve ser cuidadosamente controlada e em caso de reação adversa deve ser diminuída ou interrompida.

Dose Endovenosa Usual Para Adultos

Injeção em bolo lento: em caso de se requerer uma supressão rápida da arritmia, administra-se injeção lenta por via endovenosa na dose de no máximo 5 mg por kg de peso corporal durante um período de 5 minutos, podendo repetir uma 2^o injeção na mesma dose após pelo menos 15 minutos (tempo médio transcorrido até que se produza o efeito terapêutico máximo).

Infusão endovenosa intermitente: 5 mg por kg de peso podem ser infundidos em um período de 20 minutos a 2 horas, usualmente em concentrações de 300 mg de amiodarona em 250 mL de solução glicosada a 5%. A dose pode ser repetida 2 a 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 bolo lento: em caso de se requerer uma suspensão rápida da arritmia, administra-se injeção lenta por via endovenosa na dose de 3-6 mg por kg de peso corporal durante um período de 5 minutos.

SUPERDOSE

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. Desta maneira, a dose inicial deve ser a menor possível.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS nº: 1.0033.0001

Farmacêutica Responsável:

Cíntia Delphino de Andrade CRF-SP nº 25.125

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Raul Pompéia, 1071.

São Paulo – SP CEP 05025-011

CNPJ - 61.230.314/0001-75

UNIDADE EMBU: Rua Alberto Correia Francfort, 88.

Embu – São Paulo CEP 06807-461

CNPJ - 61.230.314/0005-07

INDÚSTRIA BRASILEIRA

www.libbs.com.br



Lote, Fabricação e Validade: vide cartucho.