

**ANCORON[®] Gotas
(cloridrato de amiodarona)**

Libbs Farmacêutica Ltda.

Suspensão oral

200 mg/mL

ANCORON[®]

cloridrato de amiodarona

APRESENTAÇÕES

Suspensão gotas com 200 mg/mL de cloridrato de amiodarona. Embalagem com 1 frasco goteador de 30 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (aproximadamente 20 gotas) de **Ancoron[®]** suspensão gotas contém 200 mg de cloridrato de amiodarona. Cada 100 mg de cloridrato de amiodarona contém 94,55 mg de amiodarona base.

Veículos: crospovidona, polissorbato 80, propilenoglicol, simeticona, metilparabeno, propilparabeno, sucralose, vermelho de ponceau, ácido cítrico monohidratado, citrato de sódio di-hidratado, essência de laranja e água purificada.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ancoron[®] é indicado para os seguintes casos:

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

Devido às propriedades farmacológicas da amiodarona, **Ancoron[®]** é particularmente indicado quando as alterações do ritmo cardíaco forem capazes de agravar uma doença clínica subjacente (ex.: insuficiência coronária, insuficiência cardíaca).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O cloridrato de amiodarona – denominado simplesmente ‘amiodarona’ - tem sido progressivamente reconhecido como um efetivo agente antiarrítmico da classe III, após sua introdução em 1967 como fármaco antianginoso devido às propriedades vasodilatadoras que apresenta.^{1,2}

Rosenbaum e cols.(1976)³ foram dos primeiros a demonstrar a eficácia clínica da amiodarona em uma variedade de arritmias cardíacas, incluindo as que complicam a síndrome de Wolff-Parkinson-White. Investigadores da Europa, da América do Sul e dos Estados Unidos comprovaram a eficácia da amiodarona como antiarrítmico, principalmente nas arritmias refratárias aos agentes convencionais.^{4,2} A amiodarona tem amplo espectro de efeitos eletrofisiológicos. Embora seja classificada como antiarrítmico de classe III (bloqueador de canais de potássio), demonstra atividades de outras classes, pois apresenta propriedades dos bloqueadores de canais de sódio e de cálcio e de bloqueio não competitivo dos adrenorreceptores α e β , além de ação vasodilatadora. Devido a este mecanismo de ação multifatorial, a amiodarona presta-se para o tratamento de arritmias supraventriculares e ventriculares.^{5,6} A amiodarona está disponível em preparações para uso oral e intravenoso. Em função da via de administração, as propriedades eletrofisiológicas de cada formulação apresentam diferenças que estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1. Efeitos eletrofisiológicos da amiodarona [Adaptado de McKee⁶].

Efeitos Cardíacos	Efeitos da Amiodarona	
	Oral	Intravenosa
Prolongamento da duração do PA atrial e ventricular	+++	+
Bloqueio do canal de sódio	+++	++
Desaceleração da despolarização de fase 4 do nó sinusal	+++	+
Bloqueio do canal de cálcio	+++	+++
Período refratário efetivo do nó AV	↑↑↑	↑↑↑
Período refratário efetivo atrial	↑↑↑	↑
Período refratário efetivo ventricular	↑↑↑	↑
Duração do complexo QRS	↑↑	↑
Duração do QT _c	↑↑↑	↑/-
Frequência cardíaca	↓↓	↓/-
Interação tireoidiana	+++	-

PA- potencial de ação; AV- atrioventricular; QT_c – QT corrigido

Tomando por base os resultados de estudos clínicos randomizados e as principais recomendações das diretrizes, o comitê da OMS concluiu que a amiodarona é efetiva para o tratamento das alterações do ritmo cardíaco e apresenta benefícios tanto em sua morbidade como na mortalidade.⁵

Com relação à mortalidade, a incidência de morte súbita cardíaca por arritmias em pacientes que sofrem infarto agudo do miocárdio ou desenvolvem insuficiência cardíaca permanece alta e nem todos têm condição de receber um cardioversor-desfibrilador implantável (CDI), sendo necessária a utilização de alternativas farmacológicas. Nesse sentido, Piccini e cols. (2009)⁷ conduziram metanálise de estudos clínicos randomizados sobre a amiodarona em comparação com placebo ou controle ativo sobre a prevenção da morte súbita cardíaca. Foram identificados 15 estudos que randomizaram 8522 pacientes para amiodarona ou placebo/controle ativo. A amiodarona reduziu a incidência de morte súbita cardíaca [7,1 vs. 9,7%; OR: 0,71 (0,61-0,84), $P<0,001$] e de morte cardiovascular [14,0 vs. 16,3%; OR: 0,82 (0,71-0,94), $P=0,004$]. Foi observada redução de 1,5% no risco absoluto de morte por todas as causas, atribuída à amiodarona, mas que não alcançou significância estatística ($P=0,093$). A redução do risco de morte súbita cardíaca com a amiodarona foi de 29% e a de morte cardiovascular de 18%, demonstrando que o fármaco constitui alternativa importante para a prevenção da morte súbita cardíaca em pacientes que não tenham acesso ao CDI. Deve-se considerar que a terapia está associada a aumento de duas e cinco vezes no risco de toxicidade pulmonar e da tireoide, respectivamente.

Referências Bibliográficas

1. Canada AT, Lesko LJ, Haffajee CI, *et al.* Amiodarone for tachyarrhythmias: pharmacology, kinetics, and efficacy. *Drug Intell Clin Pharm.* 1983; 17:100-4.
2. Haffajee CI, Love JC, Canada AT, *et al.* Clinical pharmacokinetics and efficacy of amiodarone for refractory tachyarrhythmias. *Circulation.* 1983; 67:1347-55.
3. Rosenbaum MB, Chiale PA, Halpern MS, *et al.* Clinical efficacy of amiodarone as an antiarrhythmic agent. *Am J Cardiol.* 1976; 38:934-44.
4. Haffajee CI, Love JC, Alpert JS, *et al.* Efficacy and safety of long-term amiodarone in treatment of cardiac arrhythmias: dosage experience. [Eficácia e segurança do tratamento prolongado das arritmias cardíacas com amiodarona: Estudo posológico. *Am Heart J* 1983; 106(4 Pt 2):935-43.
5. WHO - NHS Centre for the Evaluation of Effectiveness of Health Care (CeVEAS). 17th Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines. Proposal for the inclusion of amiodarone as an anti-arrhythmic and/or for the treatment of chronic heart failure in the who model list of essential medicines. Geneva, 2009. Disponível em: http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/17/application/amiodarone_inclusion.pdf. Acesso em 5/7/2012.
6. McKee MR. Amiodarone – an “old” drug with new recommendations. *Curr Opin Pediatr* 2003;15:193-9.
7. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2009;30:1245-53.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A amiodarona é um agente antiarrítmico com as seguintes propriedades:

Propriedade antiarrítmica

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

Propriedade anti-ischêmica

- diminuição do consumo de oxigênio por redução moderada da resistência periférica e 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 à diminuição da pressão aórtica e da resistência periférica.

Propriedades farmacocinéticas

A amiodarona é metabolizada principalmente pelo CYP3A4, e também pelo CYP2C8.

A amiodarona e seu metabólito, desetilamiodarona, apresentam, *in vitro*, potencial para inibir os CYP: 1A1, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4, 2A6, 2B6 e 2C8. Tem também potencial para inibir alguns transportadores, tais como glicoproteína-P e transportador de cátions orgânicos - OCT2 (um estudo mostrou aumento de 1,1% na concentração de creatinina - substrato de OCT2). Dados *in vivo* demonstraram interação da amiodarona com substratos dos CYP: 3A4, 2C9, 2D6 e da P-gp.

A amiodarona apresenta trânsito lento e alta afinidade pelos tecidos. Sua biodisponibilidade por via oral varia de 30 a 80% (valor médio 50%). O pico de concentração plasmática é atingido em 3 a 7 horas após dose oral única. A atividade terapêutica é, geralmente, obtida em uma semana (variando de alguns dias a duas semanas) de acordo com a dose de ataque.

A meia-vida da amiodarona é longa, incluindo variabilidade considerável entre pacientes (20 a 100 dias). Durante os primeiros dias de tratamento com **Ancoron®** 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 vários meses, dependendo do metabolismo do 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 6 mg/24 horas quando uma dose de 200 mg de amiodarona é administrada diariamente. Os componentes remanescentes da molécula, incluindo a maior parte de iodina, são eliminados 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 **Ancoron®** 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 aumento de tumores foliculares da tireoide (adenoma e/ou carcinoma) em ambos os sexos, com exposição clinicamente relevantes.

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

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

Estas alterações na tireoide de ratos e camundongos foram, muito provavelmente, devidas a efeitos da amiodarona na síntese e/ou liberação de hormônios pela glândula. A relevância desses achados é considerada baixa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ancoron® é contraindicado nos seguintes casos:

- bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial e doença do nó sinusal (risco de parada sinusal), distúrbios severos de condução atrioventricular, a menos que o paciente esteja com um marcapasso implantado;
- associação com medicamentos capazes de induzir Torsade de Pointes (vide item “Interações Medicamentosas”);
- disfunção da tireoide;
- hipersensibilidade ao iodo, à amiodarona ou a quaisquer componentes da fórmula;
- gestação, exceto em circunstâncias excepcionais (vide item “Gravidez”);
- lactação (vide 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.

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

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Distúrbios cardíacos (vide item “Reações Adversas”)

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

A ação farmacológica da amiodarona pode induzir alterações no ECG, tais como prolongamento do intervalo QT (relacionado ao prolongamento da repolarização), com possível desenvolvimento de onda U. Entretanto, essas alterações não indicam intoxicação.

Em pacientes idosos, a redução da frequência cardíaca pode ser mais pronunciada.

O tratamento deve ser descontinuado no caso de aparecimento de bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau, bloqueio sinoatrial ou de bloqueio bi-fascicular.

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

Bradicardia (vide item “Interações Medicamentosas”)

Casos de bradicardia severa, potencialmente com risco de morte, e bloqueio cardíaco foram observados quando a amiodarona foi administrada em combinação com sofosbuvir isolado ou em combinação com outro antiviral de ação direta contra o vírus da hepatite C, tais como daclatasvir, simeprevir ou ledipasvir. Portanto, a coadministração desses 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 isolado ou em combinação com outros antivirais de ação direta. Pacientes com alto risco de bradiarritmia devem ser monitorados continuamente por pelo menos 48 horas em 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 amiodarona nos últimos meses, e que iniciarão sofosbuvir isolado ou em combinação com outros antivirais de ação direta.

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

Distúrbios pulmonares (vide item “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 houver 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 regredem dentro de um período de 3 a 4 semanas, seguido por lenta melhora radiológica e da função pulmonar em alguns meses); deve ser considerado o tratamento com corticosteroides.

Um quadro de dispneia limitante pode surgir durante o tratamento com amiodarona como decorrência de fibrose pulmonar pelo uso da medicação. O quadro pode ter caráter progressivo e se tornar irreversível. Esse tipo de reação adversa ocorre mais frequentemente com o uso de doses maiores do fármaco. A tomografia de tórax é mais sensível e específica para diagnosticar a fibrose pulmonar e definir sua extensão. A continuação ou não desse agente antiarrítmico, eventualmente em dose mais baixa, dependerá da gravidade potencial da arritmia que motivou sua indicação.

Foram observados casos muito raros de complicações respiratórias severas, às vezes fatais, geralmente no período imediato após uma cirurgia (síndrome de angústia respiratória do adulto); isto pode estar relacionado com altas concentrações de oxigênio (vide item “Interações Medicamentosas” e item “Reações Adversas”).

Distúrbios hepáticos (vide item “Reações Adversas”)

Um monitoramento cuidadoso dos testes de função hepática (transaminases) é recomendável assim que o uso da amiodarona for iniciado e regularmente durante o tratamento. Podem ocorrer distúrbios hepáticos agudos (incluindo insuficiência hepatocelular severa ou insuficiência hepática, algumas vezes fatal) e crônicos, com o uso de amiodarona nas formas oral e intravenosa, e nas primeiras 24 horas da administração por via IV.

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 decorrentes do uso oral de amiodarona podem ser mínimos (hepatomegalia, aumento das transaminases de até 5 vezes os valores normais) e reversíveis após a suspensão do tratamento; contudo, foram relatados casos fatais.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática durante todo o tratamento.

Reações bolhosas severas

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

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

Interações medicamentosas (vide item “Interações Medicamentosas”)

O uso concomitante de amiodarona não é recomendado ou deve ser feito com cautela em associação com os seguintes fármacos: betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio (verapamil, diltiazem), laxantes que podem causar hipocalcemia.

Anestesia (vide item “Interações Medicamentosas” e item “Reações Adversas”)

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

Hipertireoidismo (vide item “Interações Medicamentosas” e item “Reações Adversas”)

O hipertireoidismo pode ocorrer durante o tratamento com amiodarona ou em até alguns meses após a descontinuação. Características clínicas, que poderiam ser interpretadas como sem relevância clínica, como: perda de peso, novas arritmias, angina do peito e insuficiência cardíaca congestiva, devem alertar o médico. O diagnóstico é confirmado por uma diminuição clara dos níveis séricos de TSH ultrasensível. Nesse caso, a administração de amiodarona deve ser suspensa. A recuperação geralmente ocorre em alguns meses após a suspensão do tratamento; a recuperação clínica antecede a normalização dos testes de função tireoidiana. Casos graves, com clínica de tireotoxicose às vezes fatal, requerem tratamento de emergência. A conduta deve ser ajustada individualmente: medicamentos antitireoidianos (que nem sempre são efetivos), corticosteroides, betabloqueadores.

Distúrbios neuromusculares (vide item “Reações Adversas”)

A amiodarona pode induzir neuropatia sensitivo-motora periférica e/ou miopatia. A recuperação após a suspensão do tratamento pode levar vários meses e, algumas vezes, pode ser incompleta.

Distúrbios oculares

Se ocorrer alteração da acuidade visual ou visão embaçada, deve-se fazer prontamente um exame oftalmológico completo, incluindo fundoscopia. O aparecimento de neuropatia e/ou neurite óptica requer suspensão da amiodarona, e pode levar à cegueira.

Disfunção primária do enxerto (DPE) após transplante cardíaco:

Em estudos retrospectivos, o uso de amiodarona no receptor do transplante antes do transplante cardíaco tem sido associado a um risco aumentado de DPE.

DPE é uma complicação com risco de vida após transplante cardíaco que se apresenta como disfunção ventricular esquerda, direita ou biventricular ocorrendo nas primeiras 24 horas após a cirurgia de transplante para os quais não há causa secundária identificável (ver item “9. Reações adversas”). DPE grave pode ser irreversível. Para pacientes que estão na lista de espera para transplante cardíaco, deve-se considerar o uso de uma droga antiarrítmica alternativa o mais cedo possível antes do transplante.

Uma vez que os efeitos adversos (vide item “Reações Adversas”) são geralmente dose-relacionados, deve ser administrada a dose mínima efetiva de manutenção.

Durante o tratamento com **Ancoron®**, os pacientes devem ser instruídos a evitar a exposição aos raios solares e a utilizar medidas de proteção (vide item “Reações Adversas”).

Monitoramento (vide item “Reações Adversas”)

Antes do início do tratamento com amiodarona, é recomendada a realização de ECG e avaliação de potássio sérico. O monitoramento das transaminases e do ECG é recomendado durante o tratamento.

Além disso, como a amiodarona pode induzir hipotireoidismo ou hipertireoidismo, particularmente em pacientes com histórico de distúrbios da tireoide, o monitoramento clínico e biológico (TSH ultrasensível) é recomendado antes de iniciar o tratamento com amiodarona. Este monitoramento deve ser conduzido durante o tratamento, e por vários meses após sua descontinuação. O nível sérico de TSH ultrasensível deve ser avaliado quando houver suspeita de disfunção da tireoide.

Em particular, no contexto da administração crônica de medicamentos antiarrítmicos, foram relatados casos de alteração na desfibrilação ventricular e/ou arritmia do marcapasso ou do desfibrilador-cardioversor implantável, afetando potencialmente sua eficácia. Portanto, verificações repetidas da função do dispositivo são recomendadas antes do início e durante o tratamento com amiodarona.

Anormalidades do hormônio tireoidiano (vide item “Reações Adversas”)

A presença de iodo na molécula da amiodarona pode alterar o resultado de alguns exames tireoidianos (fixação do iodo radioativo, PBI), mas isso não impede a avaliação da função da tireoide por meio de outros métodos (T3 livre, T4 livre e TSH ultrasensível).

A amiodarona inibe a conversão periférica de tiroxina (T4) em triiodotironina (T3) e pode causar alterações bioquímicas isoladas (aumento do nível sérico de T4 livre, com leve redução ou mesmo nível normal de T3 livre) em pacientes clinicamente eutireoidianos. Nesses casos, não há razão para a descontinuação do tratamento.

Deve-se suspeitar de hipotireoidismo se os seguintes sinais clínicos, geralmente leves, ocorrerem: ganho de peso, intolerância ao frio, diminuição das atividades, bradicardia excessiva. O diagnóstico pode ser comprovado pelo aumento dos níveis séricos de TSH ultrasensível. O eutireoidismo é geralmente obtido em 1 a 3 meses após a descontinuação do tratamento. Em situações onde haja risco de morte, a terapia com amiodarona pode ser continuada, em combinação com L-tiroxina. A dose de L-tiroxina deve ser ajustada em função dos níveis de TSH.

Gravidez e lactação

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

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

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

Populações especiais

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

Uso pediátrico: a segurança e eficácia da amiodarona em pacientes pediátricos não foram estabelecidas de forma definitiva; sua indicação deve ser feita a critério médico. A amiodarona está particularmente indicada para o tratamento das arritmias pediátricas, nos casos refratários a outros antiarrítmicos. Quando se utiliza a amiodarona simultaneamente com digoxina, pode ocorrer mais interação em crianças do que em adultos. Na criança, a frequência de efeitos adversos da amiodarona é baixa, e o crescimento parece não ser afetado, apesar do risco de alterações na função tireoidiana. O início e a duração da ação da amiodarona podem ser mais curtos.

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Atenção: Contém o corante vermelho de ponceau que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Farmacodinâmicas

Medicamentos que induzem Torsade de Pointes ou prolongamento do intervalo QT

Medicamentos que induzem Torsade de Pointes

As associações com medicamentos que podem induzir Torsade de Pointes são contraindicadas (vide item “Contraindicações”):

- Medicamentos antiarrítmicos tais como: da Classe Ia, sotalol, bepridil;
- Medicamentos não antiarrítmicos tais como: vincamina, alguns agentes neurolépticos, cisaprida, eritromicina IV, pentamidina (quando administradas por via parenteral), uma vez que existe risco de ocorrer Torsade de Pointes potencialmente letal.

Medicamentos que causam prolongamento do QT

A administração concomitante de amiodarona com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT deve estar baseada em uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios potenciais para cada paciente, pois o risco de Torsade de Pointes pode aumentar (vide item “Advertências e Precauções”); os pacientes devem ser monitorados em relação ao prolongamento do intervalo QT.

Fluoroquinolonas devem ser evitadas por pacientes recebendo amiodarona.

Medicamentos que reduzem a frequência cardíaca ou causam distúrbio do automatismo ou da 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 à hipocalcemia e, consequentemente, ao aumento do risco de Torsade de Pointes. Por isso, devem ser utilizados outros tipos de laxantes;

Deve-se ter cautela quando os seguintes medicamentos forem utilizados em associação com **Ancoron®**:

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

Deve-se prevenir o início da hipocalcemia (e corrigi-la): 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 (vide itens “Advertências e Precauções” e “Reações adversas”):

Foram relatadas complicações potencialmente severas em pacientes submetidos à anestesia geral: bradicardia (não responsiva à atropina), hipotensão arterial, 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.

Efeitos de Ancoron® sobre outros produtos

A amiodarona e/ou seu metabólito, a desetilamiodarona, inibem os CYP: 1A1, 1A2, 3A4, 2C9, 2D6 e a glicoproteína P e pode aumentar a exposição de seus substratos.

Devido à meia-vida longa da amiodarona, os efeitos das interações podem ser observados por vários meses após a descontinuação deste fármaco.

Substratos da P-gp

A amiodarona é um inibidor da P-gp. A administração concomitante com substratos da P-gp pode resultar em aumento de exposição de seus substratos.

- digitálicos: pode ocorrer alteração do automatismo (bradicardia excessiva) e da 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 o ECG. Os pacientes devem ser observados em relação aos sinais clínicos de toxicidade digitálica. Pode ser necessário o ajuste posológico do digitálico.

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

Substratos do CYP2C9

A amiodarona aumenta as concentrações de substratos da CYP2C9 tais como varfarina ou fenitoína por meio da inibição do citocromo P450 CYP2C9.

- varfarina

A combinação de varfarina com amiodarona pode exacerbar o efeito do anticoagulante oral, elevando o risco de sangramento. É necessário monitorar os níveis e a ação da 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, levando ao surgimento de sinais neurológicos. Deve ser empregada monitoração clínica, e a dose de fenitoína deve ser reduzida logo que surgirem sinais de superdose. Devem ser avaliados os níveis de fenitoína plasmática.

Substratos do CYP2D6

- flecainida

A amiodarona aumenta as concentrações plasmáticas da flecainida, por inibir o CYP2D6. Portanto, a dose de flecainida deve ser ajustada.

Substratos do citocromo P450 CYP3A4

Quando tais substâncias são administradas concomitantemente com amiodarona, que é um inibidor do CYP3A4, pode ocorrer 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 da administração de amiodarona.

- Outros medicamentos metabolizados pelo CYP3A4: lidocaína, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, di-hidroergotamina, ergotamina e colchicina.

Efeito de outros produtos sobre o Ancoron®

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

Recomenda-se evitar inibidores do CYP3A4 (por exemplo, suco de toranja e determinados medicamentos) durante o tratamento com amiodarona.

Alimentos: evitar o consumo de suco de toranja.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 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 original.

Após aberto, válido por 30 dias.

Ancoron® gotas é uma suspensão rosa clara e com odor característico de laranja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de administração

Geral

O tratamento pode ou não ser iniciado com dose de ataque e tem como base a escolha da dose de manutenção. Por ser um agente com meia-vida longa, eventual falha de administração por alguns dias pode não alterar significativamente o perfil farmacodinâmico da amiodarona.

A dose de amiodarona não precisa 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® deve ser agitado antes do uso, a fim de homogeneizar a suspensão.

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 a resposta terapêutica inicial e/ou a impregnação eletrocardiográfica ou apareçam reações adversas; para doses acima de 1.000 mg ao dia, ou se aparecerem

reações adversas gastrointestinais, podem-se administrar doses fracionadas com as refeições. Quando for atingido o controle adequado, ou se aparecerem reações adversas significativas, a dose deverá ser reduzida para 600 a 800 mg ao dia durante um mês e, posteriormente, até a mínima dose de manutenção eficaz.

De manutenção: 200 a 400 mg ao dia; a dose deve ser aumentada ou reduzida conforme a necessidade. Nos pacientes com arritmias ventriculares complexas persistentes e assintomáticas após infarto do miocárdio, administram-se 1.000 mg ao dia durante um período de cinco dias (ou mais, se necessário). Quando for atingido o controle adequado da arritmia ou se surgirem reações adversas significativas, a dose deverá ser reduzida.

No caso de angina do peito concomitante à arritmia, recomenda-se o uso das doses preconizadas de acordo com 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, em média, entre 200 mg e 400 mg/dia.

Dose oral usual para adultos: taquicardia supraventricular

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

De manutenção: 200 mg a 400 mg ao dia.

Dose oral usual para crianças

De ataque: 10 mg/kg de peso corpóreo 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 significativas. Quando for atingido o controle adequado da arritmia ou se aparecerem reações adversas excessivas, a dose deverá ser reduzida para 5 mg/kg de peso ou 400 mg/1,72 m² de superfície corporal ao dia durante várias semanas e, posteriormente, até a mínima dose eficaz de manutenção.

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

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%), muito raro (<0,01%) e frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Reação Adversa	Frequência
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	
Anemia hemolítica, anemia aplástica e trombocitopenia	Muito raro
Neutropenia, agranulocitose	Desconhecida
Distúrbios cardíacos	
Bradicardia geralmente moderada e dose dependente	Comum
Aparecimento ou piora da arritmia, seguida, às vezes, por parada cardíaca (vide item Advertências e item Interações Medicamentosas)	Incomum
Alterações da condução (bloqueio sinoatrial e atrioventricular de vários graus) (vide item “Advertências e Precauções”)	Incomum
Bradicardia acentuada ou parada sinusal em pacientes com disfunção do nó sinusal e/ou em pacientes idosos	Muito raro
Torsade de pointes (vide item “Advertências e Precauções” e item “Interações farmacodinâmicas”)	Desconhecida
Distúrbios endócrinos (vide item “Advertências e Precauções” e item “Interações medicamentosas”)	
Hipotireoidismo	Comum
Hipertireoidismo, algumas vezes fatal	Comum
Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH)	Muito raro
Distúrbios oftálmicos	
Microdepósitos na córnea, geralmente limitados à área subpupilar e que podem ser associados com a percepção de halos coloridos sob luz intensa ou visão turva. Os microdepósitos na córnea consistem em depósitos de complexos lipídicos e são reversíveis algum tempo após a suspensão do tratamento	Muito comum
Neuropatia ótica/ neurite, que pode progredir para a cegueira (vide item “Advertências e Precauções”).	Muito raro
Distúrbios gastrointestinais	
Distúrbios gastrointestinais benignos (náuseas, vômitos, disgeusia) podem ocorrer em	Muito comum

decorrência da dose de ataque e desaparecem com a redução da dose	
Pancreatite/pancreatite aguda, boca seca, constipação	Desconhecida
Distúrbios gerais	
Granuloma, incluindo granuloma de medula óssea.	Desconhecida
Distúrbios hepato-biliares (vide item “Advertências e Precauções”)	
Aumentos isolados das transaminases séricas, que são normalmente moderados (1,5 a 3 vezes o valor normal) no início da terapia. Os níveis podem retornar ao normal com a redução da dose ou mesmo espontaneamente	Muito comum
Distúrbios hepáticos agudos com aumento das transaminases séricas e/ou icterícia, incluindo insuficiência hepática, que às vezes pode ser fatal	Comum
Doença hepática crônica (pseudo-hepatite alcoólica, cirrose), às vezes fatal	Muito raro
Distúrbios do sistema imunológico	
Edema angioneurótico (Edema de Quincke) reações anafiláticas/anafilactoides, incluindo choque.	Desconhecida
Distúrbio renal	
Aumento do nível sérico de creatinina	Muito raro
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Diminuição do apetite	Desconhecida
Distúrbios do sistema nervoso	
Tremor extrapiramidal, pesadelos e distúrbios do sono	Comum
Neuropatia periférica sensorio-motor e/ou miopatia, geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento	Incomum
Ataxia cerebelar, hipertensão intracraniana benigna (pseudo-tumor cerebral), cefaleia	Muito raro
Parkinsonismo, parosmia	Desconhecida
Distúrbios psiquiátricos	
Estado confusional/delírio, alucinação	Desconhecida
Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas	
Epididimite, disfunção erétil	Muito raro
Diminuição da libido	Desconhecida
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	
Toxicidade pulmonar (pneumonite alveolar/ intersticial ou fibrose, pleurite, bronquiólite obliterante com pneumonia em organização) às vezes fatal (vide item “Advertências e Precauções”)	Comum
Hemorragia pulmonar	Desconhecida
Broncoespasmo em pacientes com insuficiência respiratória severa, especialmente em asmáticos. Síndrome de angústia respiratória do adulto, por vezes fatal, geralmente no período pós-cirúrgico imediato (possível interação com concentrações elevadas de oxigênio) (vide item “Advertências e Precauções” e item “Interações medicamentosas”)	Muito raro
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Fotossensibilidade	Muito comum
Pigmentação grisácea ou azulada da pele no caso de utilização prolongada ou de altas doses diárias. Com a interrupção do tratamento essa pigmentação desaparece lentamente	Comum
Eritema durante o uso de radioterapia, <i>rash</i> cutâneo, que normalmente são inespecíficos, dermatite esfoliativa, alopecia	Muito raro
Eczema, urticária, reações cutâneas severas, às vezes fatais, incluindo necrólise epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson, dermatite bolhosa e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos	Desconhecida
Distúrbios vasculares	
Vasculite	Muito raro
Lesões, envenenamento e complicações processuais	
Disfunção primária do enxerto após transplante cardíaco (ver item “5. Advertências e precauções”)	Desconhecida

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

Não há muitos dados disponíveis sobre superdose de amiodarona oral. Foram relatados casos de bradicardia sinusal, bloqueio cardíaco, taquicardia ventricular, Torsade de Pointes, insuficiência circulatória e disfunção hepática.

Tratamento

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

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0033.0162

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Av. Marquês de São Vicente, 2219, 2º andar - São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Produzido por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 24/02/2025.

