

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Amiodarona Hikma 50 mg/ml solução injectável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ampola com 3 ml de solução injectável contém o equivalente a 150 mg de cloridrato de amiodarona.

1 ml contém 50 mg de cloridrato de amiodarona

Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada ampola com 3 ml contém 60,6 mg de álcool benzílico.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injectável

Solução límpida de cor amarelo pálido, numa ampola de vidro transparente e incolor.
pH: 3,7 – 4,3

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A Amiodarona Hikma está indicada para a profilaxia e o tratamento de arritmias cardíacas graves, quando outras terapêuticas não são eficazes ou estão contraindicadas:

Arritmias auriculares, incluindo fibrilhação auricular ou flutter auricular.

Arritmias do nódulo auriculoventricular (AV) e taquicardia supraventricular por reentrada AV, por exemplo como manifestação da síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Arritmias ventriculares potencialmente fatais, incluindo taquicardia ventricular persistente ou não-persistente ou episódios de fibrilhação ventricular.

A Amiodarona Hikma é utilizada em doentes nos quais é necessário obter uma resposta rápida ou quando a administração oral não é possível.

4.2 Posologia e modo de administração

A Amiodarona Hikma só deve ser utilizada em unidades de cuidados intensivos onde existam meios de monitorização cardíaca, desfibrilação e controlo do batimento cardíaco (pacemaker).

Perfusão intravenosa:

Para diluição com glucose 5%, ver também secção 6.6.

Dose de carga:

Administrar 5 mg/kg de peso corporal em 250 ml de solução fisiológica de glucose durante um período de 20 minutos a 2 horas e repetir 2 – 3 vezes a cada 24 horas. O fluxo da perfusão deve ser ajustado com base nos efeitos terapêuticos obtidos.

Os efeitos terapêuticos manifestam-se nos primeiros minutos e diminuem progressivamente pelo que a dose de carga deve ser seguida de uma dose de manutenção.

Dose de manutenção/ tratamento preventivo:

10 – 20 mg/ kg de peso corporal em solução fisiológica de glucose a cada 24 horas (em média 600 a 800 mg/24 h até um máximo de 1200 mg/24 horas, respetivamente 4-5 ampolas, num máximo de 8 ampolas) durante alguns dias. Considerando a estabilidade da solução, não devem ser utilizadas concentrações inferiores a 300 mg/500 ml e não se deve adicionar à solução para perfusão qualquer outro medicamento.

Para prevenir reações no local da injeção (flebites), não devem ser usadas concentrações superiores a 3 mg/ml.

É aconselhável iniciar-se uma dose de manutenção por via oral no primeiro dia de perfusão. Perfusões repetidas ou contínuas em veias periféricas podem causar reações no local da injeção (inflamação). Sempre que se pretendam efetuar perfusões repetidas ou contínuas, recomenda-se a administração através de uma linha central.

Atenção: Quando administrada por perfusão a amiodarona pode reduzir o tamanho da gota, se necessário, deve-se ajustar o fluxo de perfusão.

Injeção direta intravenosa (Bólus IV):

Em situações de emergência clínica extrema o medicamento pode, consoante decisão médica, ser dado por injeção lenta. Administrar 5 mg/kg de peso corporal, durante pelo menos 3 minutos. A duração da injeção nunca deve ser inferior a 3 minutos, excepto em casos de reanimação cardiopulmonar da fibrilação ventricular resistente à desfibrilação eléctrica. A segunda injeção não pode ser administrada nos 15 minutos seguintes à administração da primeira, mesmo se esta tiver sido apenas de uma ampola (risco de choque irreversível).

Doentes tratados desta forma devem ser cuidadosamente monitorizados, ex. em unidades de cuidados intensivos. Administrar via bólus IV apenas em caso de emergência e não adicionar qualquer outro medicamento na mesma seringa.

Não deve ser ultrapassada a dose proposta de 5 mg/kg, dada por injeção intravenosa directa.

Reanimação cardiopulmonar da fibrilação ventricular resistente à desfibrilação eléctrica

A dose inicial é de 300 mg (ou 5 mg/kg de peso corporal) diluídos em 20 ml de glucose 5% administrada por injeção rápida. Uma dose adicional de 150 mg (ou 2,5 mg/kg de peso corporal) pode ser considerada se a fibrilação ventricular persistir.

População pediátrica

A segurança e eficácia da amiodarona em crianças não foram estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis estão descritos nas secções 5.1 e 5.2.

Devido à presença de álcool benzílico, a amiodarona em administração intravenosa é contraindicada em recém-nascidos, lactentes e crianças até aos 3 anos de idade.

Substituição da terapêutica intravenosa pela terapêutica oral:

Iniciar a administração de uma dose de manutenção oral logo que tenha sido atingida uma resposta clínica adequada. A administração de amiodarona IV deve ser interrompida gradualmente. Em doentes que tomam simvastatina concomitantemente com amiodarona, a dose de simvastatina não deve exceder os 20 mg/dia.

Modo de administração

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Bradicardia sinusal, bloqueio sino-auricular (risco de paragem sinusal).

Doença do nódulo sinusal, sem "pacemaker".

Bloqueio aurículo-ventricular (AV) de segundo ou terceiro grau, sem "pacemaker". Nestes casos, a amiodarona injectável pode ser utilizada em unidades especializadas e apenas em conjunto com um "pacemaker".

Disfunção da tiroide.

Uso concomitante de medicamentos que prolonguem o intervalo QT (ver secção 4.5). Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Devido à presença de álcool benzílico, a amiodarona intravenosa é contraindicada em recém-nascidos, lactentes ou crianças até 3 anos de idade.

As contraindicações acima mencionadas não se aplicam ao uso de amiodarona na reanimação cardiopulmonar da fibrilação ventricular resistente à desfibrilação eléctrica.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A amiodarona só pode ser prescrita por especialistas. A sua utilização requer monitorização cuidadosa e regular dos parâmetros da função hepática, da função da tiroide, do ECG e do exame radiológico do tórax.

A administração por bólus IV não é aconselhável devido ao risco de efeitos hemodinâmicos como hipotensão grave e colapso circulatório. A administração por injeção direta deve apenas ser feita em situações de emergência – numa unidade de cuidados coronários intensivos e sob monitorização ECG – quando as alternativas terapêuticas se mostram ineficazes.

A Amiodarona Hikma apenas deve ser utilizada sob constante monitorização do ECG e pressão arterial.

A sua utilização em doentes com compromisso pulmonar grave, hipotensão arterial ou insuficiência cardíaca congestiva estável deve ser feita com extremo cuidado –

com monitorização hemodinâmica. Estes doentes não se devem ser tratados com amiodarona administrada por bólus IV (risco de exacerbação).

A dose proposta de 5 mg/kg, administrada por bolus IV, não deve ser excedida. Se o efeito deste medicamento for demasiado forte (por exemplo bradicardia grave), devem ser tomadas medidas de suporte apropriadas, i.e. uso de um "pacemaker" ou estimulação beta.

O uso de Amiodarona Hikma não é contraindicação para a subsequente aplicação de desfibrilação externa.

Perturbações cardíacas (ver secção 4.8)

A amiodarona pode provocar o desenvolvimento de novas arritmias cardíacas ou a exacerbação das pré-existentes, por vezes com sequelas fatais. No entanto, em comparação com alguns agentes antiarrítmicos a incidência destes efeitos parece ser de menor frequência. É necessário muito cuidado, especialmente em doentes com insuficiência cardíaca ou bloqueio AV de primeiro grau. Além disso, tem sido descrita a ocorrência de "torsade de pointes", bem como taquicardia ventricular polimórfica associada ao prolongamento do intervalo QT. Esta arritmia específica ocorre em particular em doentes com prolongamento acentuado do intervalo QT e/ou em combinação com medicamentos que causam hipocalémia, certos agentes antiarrítmicos e outros agentes que afetam a repolarização (ver também secção 4.5).

No ECG, as alterações na onda T e a possível ocorrência da onda U resultam de um prolongamento da fase de repolarização causada pela amiodarona.

Como com outros agentes antiarrítmicos, este fenómeno pode, em casos excepcionais, originar taquicardias ventriculares atípicas ("torsade de pointes").

Perturbações endócrinas (ver secção 4.8)

O cloridrato de amiodarona por via intravenosa pode provocar hipertiroidismo, particularmente em doentes com um historial familiar de distúrbios da tiroide, doentes com deficiência de iodo ou doentes que se encontram a tomar ou já tomaram amiodarona oral. O nível sérico da TSH deve ser quantificado assim que haja suspeita de disfunção da tiroide. Nos casos em que o hipertiroidismo é confirmado, a terapia com amiodarona intravenosa deve ser suspensa. Em situações graves, que muitas vezes resultam em morte, deve ser iniciada a terapia de emergência individual com drogas tireostáticas e/ou corticosteroides.

A administração de amiodarona leva a uma diminuição da conversão periférica de tiroxina (T4) em tri-iodotironina (T3), resultando num aumento de T4, numa diminuição ligeira de T3, e num aumento da concentração de T3 reversa. A concentração sérica de TSH (hormona estimulante da tiroide) aumenta transitoriamente durante os primeiros meses de tratamento.

Ocasionalmente, os doentes encontram-se clinicamente com hipo ou hipertiroidismo e a prevalência destas correlaciona-se com a ingestão de iodo na dieta.

A avaliação da função da tiroide é recomendada antes do início do tratamento e periodicamente durante o tratamento com amiodarona.

Perturbações pulmonares (ver secção 4.8)

Foram referidos, durante a utilização de amiodarona IV, casos de toxicidade pulmonar (pneumonia intersticial) por vezes fatais. Deve-se realizar um raio-X ao

tórax bem como testes da função pulmonar, caso ocorra dispneia (em esforço), independentemente de ser acompanhada ou não por alterações na condição geral do doente (cansaço, perda de peso, febre).

Efeitos pulmonares indesejáveis são geralmente reversíveis e facilmente resolvidos após interrupção do tratamento. Pode-se considerar o recurso à terapêutica com corticosteroides. Na maioria dos casos, os sintomas clínicos resolvem-se em 3 a 4 semanas, seguidos de uma normalização mais lenta dos resultados dos testes radiológicos e da função pulmonar (que pode durar até poucos meses).

Perturbações hepáticas (ver secção 4.8)

Nas primeiras 24 horas após administração da amiodarona IV, pode ocorrer insuficiência hepática grave, que por vezes pode ser fatal. Como tal, recomenda-se a monitorização regular das transaminases desde o início do tratamento.

Interações medicamentosas (ver secção 4.5)

Não se recomenda a administração concomitante da amiodarona com os seguintes medicamentos: bloqueadores beta, inibidores dos canais de cálcio (verapamilo, diltiazem), laxantes de contacto capazes de causar hipocaliemia.

No final da terapêutica ainda pode existir uma concentração efetiva de amiodarona no plasma durante algumas semanas, no caso de administrações intravenosas repetidas, devido à longa semivida da amiodarona. Podem ocorrer arritmias após a diminuição dos níveis de amiodarona. Os doentes devem ser monitorizados regularmente após o fim do tratamento.

Álcool benzílico:

Amiodarona Hikma contém 20 mg/ml de álcool benzílico.

O álcool benzílico pode causar reações tóxicas e alérgicas em lactentes e crianças até aos 3 anos de idade.

Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são na maioria resultado de uma dosagem excessiva. É aconselhável utilizar a menor dose possível, por forma a minimizar a extensão e gravidade dos efeitos indesejáveis.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interação

O uso concomitante de medicamentos que prolongam o intervalo QT, aumentando o risco de "torsade de pointes" potencialmente fatal, está contraindicado:

Certos agentes antiarrítmicos, como os antiarrítmicos da classe Ia (ex. quinidina, procainamida e disopiramida) e sotalol.

Outros medicamentos como vincamina, certos neurolépticos (sultoprida, sulpirida), cisaprida, eritromicina I.V., pentamidina administrada por via parentérica, devido ao risco aumentado de "torsade de pointes" potencialmente fatal, antidepressivos tricíclicos e outros medicamentos que prolongam o intervalo QT, como antipsicóticos (pimozida, tioridazina, algumas fenotiazinas), certos antidepressivos tetracíclicos (p. ex. maprotilina), alguns anti-histamínicos (p. ex. terfenadina) e halofantrina.

O uso concomitante dos seguintes medicamentos não é recomendado:

Bloqueadores beta ou anti-hipertensores antagonistas dos canais de cálcio (verapamilo, diltiazem). Durante o uso concomitante, podem ocorrer distúrbios no automatismo cardíaco (bradicardia grave).

Deve ser tido especial cuidado durante o uso concomitante dos seguintes medicamentos:

Laxantes de contacto: estes podem causar hipocaliemia, aumentando o risco de "torsade de pointes"; pelo que se deve usar outro tipo de laxantes.

Outros medicamentos que podem causar hipocaliemia, tais como:

Diuréticos, sozinhos ou usados concomitantemente;

Glucocorticoides e mineralocortícoïdes sistémicos, tetracosáctido;

Anfotericina B (IV)

Deve-se prevenir a hipocaliemia e corrigi-la quando necessário.

O intervalo QT deve ser vigiado. Em caso de "torsade de pointes", não se devem administrar medicamentos antiarrítmicos (deve ser realizado "pacing" ventricular, e pode ser administrado magnésio por via intravenosa).

Anticoagulantes orais

A amiodarona aumenta a concentração de varfarina por inibição do citocromo P450 2C9. A amiodarona pode, por isso, potenciar os efeitos dos derivados cumarínicos, resultando num aumento do risco de hemorragia. Por isso, em doentes que recebem terapêutica anticoagulante, deve-se monitorizar frequentemente o tempo de protombina e ajustar a dose de anticoagulantes, tanto durante como após o tratamento com amiodarona.

Digitálicos

Podem ocorrer distúrbios no automatismo cardíaco (bradicardia grave) e na condução auriculoventricular (efeito sinérgico).

É possível que ocorra um aumento da concentração plasmática de digoxina como resultado da depuração da mesma. Deve-se proceder à monitorização (inclusive das concentrações plasmáticas de digoxina e do ECG) e os doentes devem ser observados para deteção de sinais de intoxicação por digitálicos. Pode ser necessário diminuir a dose de digitálicos.

Fenitoína

A amiodarona aumenta as concentrações plasmáticas de fenitoína pela inibição do citocromo P 450 2C9. Por isso, durante o uso concomitante de amiodarona com fenitoína, é possível que as concentrações plasmáticas de fenitoína aumentem (resultando no aparecimento de sinais neurológicos).

É necessária monitorização. Se forem observados sintomas de sobredosagem por fenitoína, a dose desta deve ser reduzida; os níveis plasmáticos de fenitoína devem ser determinados.

Anestesia geral / terapêutica com oxigénio

Em doentes tratados com amiodarona e que foram submetidos a anestesia geral, foram descritas as seguintes complicações (entre outras): bradicardia (refractária à atropina), hipotensão, perturbações na condução e diminuição do débito cardíaco.

Observaram-se poucos casos de complicações respiratórias, por vezes fatais, em pós-operatório, que podem resultar de uma interacção com as concentrações elevadas de oxigénio no sangue.

Em cirurgias, é importante informar o anestesista que o doente está sob tratamento com amiodarona.

Flecainida

A amiodarona aumenta as concentrações plasmáticas de flecainida por inibição do CYP 2D6. Se necessário a dose de flecainida deve ser ajustada.

Medicamentos metabolizados pelo citocromo P450 3A4

A amiodarona é um inibidor do CYP 3A4. Se medicamentos – cujo metabolismo está dependente deste sistema enzimático – são administrados ao mesmo tempo que a amiodarona, pode ocorrer um aumento das concentrações plasmáticas desses medicamentos, aumentando a sua potencial toxicidade:

Ciclosporina: quando em combinação com amiodarona, existe o risco de aumento da concentração plasmática da ciclosporina. A dose de ciclosporina deve ser ajustada, se necessário.

Fentanilo: quando em combinação com amiodarona, o efeito do fentanilo pode ser potenciado, aumentando o risco de toxicidade.

Outros medicamentos metabolizados pelo citocromo P450 3A4, incluem as estatinas, como simvastatina, tacrolimus, lidocaína, sildenafil, midazolam, triazolam, dihidroergotamina, ergotamina e entre os medicamentos anteriormente mencionados, cisaprida, inibidores dos canais de cálcio, ciclosporina, quinidina, terfenadina, pimozida e eritromicina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem ainda dados suficientes sobre a segurança da administração durante a gravidez.

A amiodarona e a N-desmetilamiodarona atravessam a barreira placentária e 10-25% das concentrações plasmáticas maternas atingem o recém-nascido. As complicações mais frequentes incluem perturbações no crescimento, nascimento prematuro e insuficiência da função da tireoide nos recém-nascidos. Foram observados casos de hipotiroidismo, bradicardia e prolongamento do intervalo QT, em recém-nascidos. Em casos isolados foram identificados o aumento da glândula tiroideia e sopros cardíacos. A taxa de malformações não parece ter aumentado. No entanto, a possibilidade de problemas cardíacos deve ser tido em consideração. Por isso, a Amiodarona Hikma não deve ser utilizada durante a gravidez, excepto quando claramente necessário.

Mulheres em idade fértil devem planejar a gravidez nunca antes de 6 meses após o fim da terapêutica com amiodarona, para evitar a exposição do embrião, no início da gravidez.

Amamentação

Está provada a passagem da substância ativa e o metabolito ativo para o leite materno. Se a terapêutica é necessária durante o período de aleitamento, ou se a amiodarona foi administrada durante a gravidez, o aleitamento deve ser interrompido.

Fertilidade

Foram determinadas elevadas concentrações plasmáticas de LH e FSH em homens após tratamento de longa duração com amiodarona, o que evidencia disfunção testicular.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não há dados disponíveis. Como pode ocorrer visão reduzida e/ou enevoada, deve ser considerada a possibilidade de efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas com amiodarona IV são flebite por perfusão, bradicardia e hipotensão.

A frequência dos efeitos indesejáveis abaixo descritos é definida segundo a seguinte convenção:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sistema imunitário

Muito raros

- Choque anafilático

Frequência desconhecida

- Anemia hemolítica ou aplástica

Doenças do sistema nervoso

Muito raros

- Hipertensão intracraniana benigna (pseudotumor cerebral)

- Cefaleias

Frequência desconhecida

- Neuropatia periférica

- Parestesia, ataxia e tremor

Cardiopatias

Frequentes

- Bradicardia dose-dependente.

Muito raros

- Bradicardia acentuada (em casos de disfunção do nódulo sinusal e em idosos) ou (mais raramente) paragem sinusal: o que pode levar à suspensão do tratamento.

- Início ou exacerbação de arritmias incluindo taquicardias ventriculares atípicas ("torsade de pointes") (ver também secção 4.4 e 4.5).

- Distúrbios da condução (bloqueio sino-auricular, bloqueio AV).

Vasculopatias

Frequentes

- Hipotensão e aumento do ritmo cardíaco imediatamente após a administração IV. Estes efeitos são geralmente moderados e de natureza transitória. Foram notificados casos de hipotensão marcada ou choque após sobredosagem ou administração muito rápida (bólus IV).

Muito raros

Afrontamentos.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Muito raros

- Pneumonia intersticial (ver secção 4.4).
- Complicações respiratórias graves (síndrome da dificuldade respiratória aguda do adulto), por vezes fatais.
- Broncospasmo em doentes com problemas respiratórios graves, especialmente em doentes asmáticos.

Doenças gastrointestinais

Muito raros

- Náusea
- Frequência desconhecida
- Vómitos
- Sabor metálico

Afeções hepatobiliares

Muito raros

- Aumento leve ou moderado da concentração das transaminases (1,5 a 3 vezes os valores normais) no início do tratamento; tais aumentos são muitas vezes transitórios e resolúveis após redução da dose.
- Alterações agudas da função hepática, com aumento das transaminases séricas e/ou icterícia, incluindo insuficiência hepática, por vezes fatal (ver secção 4.4).

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas

Muito raros

- Sudação.
- Frequência desconhecida
- Fotossensibilidade que persiste nos meses seguintes da suspensão.

Doenças endócrinas

Frequência desconhecida

- Hipertiroidismo, por vezes fatal (ver secção 4.4)
- Hipotiroïdismo (ver secção 4.4)

Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos
Frequência desconhecida

- Miopia

Afeções oculares
Frequência desconhecida

- Microdepósitos na córnea por vezes associada a halos de luz coloridos, reversíveis após a suspensão do tratamento.
- Neuropatia ótica.

Doenças dos órgãos genitais e da mama
Frequência desconhecida

- Epididimite.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes

- No local da injecção ou perfusão: dor, eritema, edema, necrose, extravasão, infiltração, inflamação, induração, tromboflebite, flebite, celulite, infecção, alterações da pigmentação.

Frequência desconhecida
- Insónias, pesadelos

Em casos rares foram notificados vários sintomas clínicos indicativos de reações de hipersensibilidade tais como: vasculite, diminuição da função renal com um aumento dos níveis de creatinina, trombocitopenia, anafilaxia.

4.9 Sobreddosagem

Em caso de sobreddosagem aguda ou administração muito rápida os seguintes sintomas podem ser observados: náuseas, vômitos, obstipação, sudação, bradicardia e prolongamento do intervalo QT. Após sobreddosagem substancial é de esperar também hipotensão, bloqueio cardíaco e "torsade de pointes". Em casos excepcionais pode ocorrer hipertiroidismo.

Após sobreddosagem substancial deve-se monitorizar prolongadamente o ECG. Deve ser considerado o internamento nos cuidados intensivos. A hipotensão pode ser tratada com fluídos para perfusão ou vasopressores. Pode ser indicado o uso de agentes adrenérgicos alfa e beta ou o "pacing" temporário. Agentes antiarrítmicos de classe Ia e III devem ser evitados, uma vez que estes estão associados com prolongamento do intervalo QT e indução de "torsade de pointes". Os tratamentos posteriores devem ser sintomáticos e de suporte.

Nem a amiodarona nem os seus metabolitos são removidos por diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.2.3. Aparelho Cardiovascular. Antiarrítmicos.
Prolongadores da repolarização (Classe III)
Código ATC: C01B D01

Mecanismo de ação

A amiodarona é um derivado benzofurânico di-iodinado, classificado como agente antiarrítmico de classe III devido a sua capacidade em aumentar a duração do potencial de ação cardíaco em ambos os miócitos auriculares e ventriculares, por bloqueamento dos canais de potássio cardíacos (principalmente do componente rápido do rectificador retardado do K⁺ (IKr). Assim, prolonga o período refratário do potencial de ação, levando à depressão das arritmias ectópicas e de reentrância e ao prolongamento do intervalo QTc no ECG. A amiodarona também bloqueia as correntes cardíacas do Na⁺ (efeito classe I) e do Ca²⁺ (efeitos classe IV). Este último pode levar à diminuição da condução através dos nódulos sino-auricular e auriculoventricular.

Durante a administração de longa duração, a amiodarona também parece inibir o tráfego dos canais iônicos, desde o retículo endoplasmático até à membrana plasmática dos miócitos cardíacos. Estes efeitos podem contribuir para as ações eletrofisiológicas cardíacas da amiodarona na administração crónica.

Efeitos farmacodinâmicos

Mais ainda, a amiodarona é um antagonista não competitivo dos adrenorreceptores beta e alfa e, por isso, tem efeitos hemodinâmicos: dilatação das artérias coronárias e vasodilatação periférica levando a uma redução da pressão arterial sistémica.

Alguns efeitos da amiodarona são comparáveis com hipotiroidismo, que pode ser devido à inibição da síntese da hormona tiroideia. A amiodarona é um potente inibidor da actividade da iodo-tirosina-5'-monodeiodinase (a principal enzima de conversão T4-T3). Em ratos, foram verificados aumentos plasmáticos da hormona estimuladora da tiroide (TSH), tiroxina (T4) e triiodotironina reversa (T3r), e diminuição plasmática da triiodotironina (T3) como resultado da diiodinação da T4 para T3. Estas acções anti-tiroideias da amiodarona podem contribuir para os efeitos eletrofisiológicos cardíacos.

O principal metabolito N-desetilamiodarona tem efeitos na eletrofisiologia cardíaca similares ao do composto ativo.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia da amiodarona I.V. em doentes com paragem cardíaca ocorrida fora do hospital, como resultado da fibrilhação ventricular resistente à desfibrilação eléctrica foram avaliadas em dois estudos em dupla ocultação: o estudo ARREST, que compara a amiodarona com placebo, e o estudo ALIVE, que compara a amiodarona com lidocaína. O objetivo primário de ambos os estudos foi a sobrevivência após internamento hospitalar.

No estudo ARREST, foram aleatorizados 504 doentes com paragem cardíaca ocorrida fora do hospital devida a fibrilhação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso, resistentes a três ou mais desfibrilações eléctricas e adrenalina, aos quais foram administrados ou 300 mg de amiodarona diluída em 20 ml de dextrose a 5% por injeção rápida numa veia periférica (246 doentes), ou um placebo (258 doentes). Dos 197 doentes (39%) que sobreviveram à viagem até ao hospital, a amiodarona aumentou significativamente as hipóteses de reanimação e de internamento hospitalar: 44% no grupo amiodarona e 34% no grupo placebo, respetivamente ($p=0,03$). Depois da rectificação de outros prognósticos de resultado, o rácio ajustado da probabilidade de sobrevivência à admissão hospitalar no grupo tratado com amiodarona quando comparado com o grupo placebo foi de 1,6 (intervalo de confiança de 95%, 1,1 a 2,4; $p=0,02$). Houve mais doentes com hipotensão no grupo tratado com amiodarona do que no grupo placebo (59% versus 25%, $p=0,04$) ou com bradicardia (41% versus 25%, $p=0,004$).

No estudo ALIVE, foram aleatorizados 347 doentes com fibrilhação ventricular resistente a três eletrochoques de desfibrilação, adrenalina e a outro eletrochoque de desfibrilação, ou com fibrilhação ventricular recorrente após desfibrilação inicialmente bem sucedida, uns com amiodarona (5 mg/kg) ou lidocaína (1,5 mg/kg). A amiodarona aumentou significativamente a hipótese de reanimação e admissão hospitalar: 22,8% no grupo amiodarona (41 dos 180 doentes) e 12% no grupo lidocaína (20 dos 167 doentes), $p=0,009$. Após ajuste para outros factores que podem influenciar a probabilidade de sobrevivência, o rácio ajustado de probabilidade de sobrevivência à admissão hospitalar no grupo amiodarona quando comparado com o grupo lidocaína foi de 2,49 (intervalo de confiança de 95%, 1,28 a 4,85; $p=0,007$). A percentagem de doentes em que ocorreu assistolia, consequente à desfibrilação eléctrica após administração do medicamento inicial do estudo, foi significativamente superior no grupo tratado com lidocaína (28,9%) do que grupo tratado com amiodarona (18,4%), $p=0,04$.

População pediátrica

Não foram realizados estudos pediátricos controlados.

Estudos publicados avaliam a segurança da amiodarona em 1118 doentes pediátricos com várias arritmias.

As doses utilizadas nos ensaios clínicos pediátricos foram as seguintes.

Via intravenosa

- Dose de carga: 5 mg/kg de peso corporal, durante 20 minutos a 2 horas
 - Dose de manutenção: 10 a 15 mg/kg/dia de algumas horas a vários dias
- Caso seja necessário, a terapia oral pode ser iniciada em simultâneo com a dose habitual.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A amiodarona tem um ritmo lento de eliminação e uma marcada afinidade para os tecidos.

Administração intravenosa:

Após injecção, a concentração sanguínea de amiodarona diminui rapidamente, como resultado da distribuição pelos tecidos. A eficácia atinge o seu máximo 15 minutos após a injecção e depois diminui gradualmente nas 4 horas seguintes. Verifica-se saturação dos tecidos com administração intravenosa repetida ou administração oral continuada.

Não foram realizados estudos pediátricos controlados. Contudo, os dados dos estudos publicados em doentes pediátricos, ainda que limitados, não mostram diferenças notáveis em relação aos doentes adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade crónica, a amiodarona originou perturbações pulmonares (fibrose, fosfolipidoses; em hamsters, ratos e cães) possivelmente devido à formação de radicais e à perturbação da produção da energia celular; perturbações do SNC (no rato) e perturbações hepáticas (em ratos e ratinhos).

Os resultados dos estudos de genotoxicidade in vitro e in vivo foram negativos. Em estudos de carcinogenicidade em ratos, a amiodarona causou um aumento da incidência de tumores das células foliculares das glândulas tiroideias em doses clinicamente relevantes, o que deve resultar dos efeitos sobre a síntese e/ou libertação das hormonas da glândula da tiroide.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, em ratos, a amiodarona demonstrou potenciais efeitos indesejáveis na fertilidade e desenvolvimento pós-parto. A amiodarona foi embriotóxica mas não teratogénica, em ratos e coelhos, em doses clinicamente relevantes.

A amiodarona demonstrou potencial fototóxico no porquinho-da-índia.

6.INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1.Lista dos excipientes

Polissorbato 80 (E433)

Álcool benzílico

Água para preparações injectáveis

6.2 Incompatibilidades

A Amiodarona Hikma é incompatível com solução salina e só pode ser administrada com solução de glucose a 5%.

O uso de equipamentos contendo plasticizantes tais como DEHP (di-2-etilhexil ftalato), na presença de amiodarona pode resultar em cedência de DEHP para a solução. De forma a minimizar a exposição do doente ao DEHP, a diluição da amiodarona para perfusão deve ser administrada, de preferência, através de material que não contenha DEHP, como a poliolefina (PE, PP) ou material de vidro. Nenhum outro produto deve ser adicionado às soluções de amiodarona para perfusão.

6.3 Prazo de validade

2 anos

O produto diluído é física e quimicamente estável por 24 horas à temperatura ambiente. No entanto, do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente após diluição.

Para utilização única. A solução não utilizada deve ser eliminada.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não guardar acima de 25°C.

Não refrigerar ou congelar.

Consevar na embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Cada embalagem contém 10ampolas de 5 ml de vidro transparente (contendo 3 ml de solução).

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O conteúdo da ampola deve ser diluído em solução de glucose 5%. Para cada ampola deve-se utilizar um máximo de 250 ml de solução para perfusão de glucose 5%. Diluições maiores são instáveis.

A Amiodarona Hikma, diluída em solução de glucose a 5% numa concentração < 0,6 mg/ml não é estável. Soluções contendo menos de 2ampolas de Amiodarona Hikma em 500 ml de glucose 5% são instáveis e não podem ser usadas.

Ver secção 4.2

APROVADO EM
12-03-2014
INFARMED

7.TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A e 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal

8.NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5089834 – 3 ml, 50 mg/ml, 10 ampolas de vidro

9.DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 28 de fevereiro de 2008
Data da última renovação: 12 de março de 2014

10.DATA DA REVISÃO DO TEXTO