

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cordarone, 200 mg, comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cloridrato de amiodarona (DCI) 200 mg (por comprimido)

Excipientes com efeito conhecido:

Lactose mono-hidratada - 71 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Prevenção de recorrência das seguintes situações:

-Taquicardia ou fibrilhação ventriculares potencialmente letais: o tratamento deve ser iniciado no hospital sob monitorização clínica.

-Taquicardia ventricular sintomática e incapacitante.

-Taquicardia supraventricular documentada, em doentes com doença cardíaca subjacente. Noutros casos, se existir resistência ou contra-indicação a outras terapêuticas já instituídas.

-Arritmias associadas ao síndrome de Wolf-Parkinson-White.

Tratamento da taquicardia supraventricular documentada:

-Controlo ou redução da frequência da fibrilhação auricular ou flutter.

-A amiodarona está especialmente indicada em doentes com doença isquémica e/ou disfunção ventricular esquerda.

Prevenção de morte por arritmia em doentes de alto risco devido, quer a insuficiência cardíaca congestiva sintomática, a enfarte do miocárdio recente associado a reduzida fração de ejeção ou contrações ventriculares prematuras assintomáticas.

- A amiodarona está indicada na prevenção da mortalidade total incluindo morte súbita cardíaca em doentes de alto risco, com insuficiência cardíaca congestiva de origem isquémica ou não isquémica. O alto risco é definido pela presença de sinais clínicos de insuficiência cardíaca congestiva ou de fração de ejeção ventricular esquerda inferior a 40%, com ou sem evidência de arritmia ventricular.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia de impregnação: vários protocolos são normalmente utilizados: a dose varia entre 600 - 1000 mg diários e pode ser continuada durante 8 a 10 dias.

Posologia de manutenção: deve ser utilizada a dosagem mínima eficaz; de acordo com a resposta individual, pode variar entre 100 - 400 mg diários.

Visto que a amiodarona tem uma semivida muito longa, o tratamento pode ser administrado em dias alternados (podem ser administrados 200 mg dia sim dia não, quando são recomendados 100 mg diários); podem ser igualmente utilizadas janelas terapêuticas, i.e., cinco dias consecutivos com 2 dias livres de terapêutica.

Posologia na insuficiência renal: A amiodarona é excretada apenas em pequenas quantidades na urina (sob a forma de metabolitos), pelo que não parece ser necessário um ajuste da posologia na insuficiência renal, embora se deva considerar o risco de acumulação excessiva de iodo e os possíveis efeitos na tiroide.

Posologia na insuficiência hepática: Não foram estudados os efeitos da doença hepática na eliminação da amiodarona. No entanto deve considerar-se o ajuste da posologia, dado o fármaco ser extensivamente metabolizado no fígado.

População pediátrica: Não foi estabelecida a segurança e eficácia da amiodarona em doentes pediátricos, pelo que o seu uso não é recomendado.

Idosos: doses relativamente elevadas devem ser utilizadas com precaução nestes doentes, dado que poderão ser mais suscetíveis à ocorrência de bradicardia e alterações da condução induzidas pelo fármaco. Para além disso, estes doentes têm frequentemente as funções hepática, renal e cardíaca diminuídas, doenças e outras terapêuticas concomitantes.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa, ao iodo ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Bradicardia sinusal, bloqueio cardíaco sino-auricular e doença do nódulo sinusal (risco de paragem sinusal), alterações graves da condução aurículo-ventricular, exceto se tiver sido implantado um pacemaker.

- Associação com medicamentos que possam induzir “Torsades de Pointes” (ver secção 4.5).
- Disfunção da tiroide.
- Gravidez (exceto em casos excepcionais) (ver secção 4.6.).
- Aleitamento (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências

Alterações cardíacas (ver secção 4.8):

A ação farmacológica da amiodarona induz alterações no ECG: prolongamento do segmento QT (relacionado com repolarização prolongada) com o possível aparecimento de ondas U; contudo, estas alterações não refletem toxicidade.

No idoso, a frequência cardíaca pode diminuir significativamente.

O tratamento deve ser interrompido em caso de ter sido desencadeado bloqueio AV de 2º ou 3º grau, bloqueio sino-auricular ou bloqueio bifascicular.

Em particular no contexto da administração crónica de fármacos antiarrítmicos, foram notificados casos de aumento na desfibrilhação ventricular e/ou no limiar de pacing do pacemaker desfibrilhador cardioversor implantável, podendo afetar a sua eficácia. Consequentemente recomenda-se uma verificação repetida do funcionamento deste dispositivo médico antes e durante o tratamento com amiodarona.

Foi referido o início de novas arritmias ou o agravamento de arritmias tratadas, por vezes fatais. É importante, embora difícil, distinguir entre a falta de eficácia do fármaco e um efeito pró-arrítmico, quer este esteja ou não associado a um agravamento da condição cardíaca. Os efeitos pró-arrítmicos são mais raramente referidos com a amiodarona do que com outros agentes antiarrítmicos e ocorrem geralmente no contexto de fatores que prolongam o intervalo QT como interações medicamentosas e/ou alterações eletrolíticas (ver secções 4.5. e 4.8). Apesar do prolongamento do intervalo QT, a amiodarona apresenta uma baixa atividade "torsadogénica".

Bradicardia grave e bloqueio cardíaco

Têm sido observados casos potencialmente fatais de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando regimes contendo sofosbuvir são utilizados em associação com amiodarona.

A bradicardia ocorreu geralmente dentro de horas a dias, mas foram observados casos de aparecimento mais tardio, a maioria dos quais até 2 semanas após o início do tratamento para o VHC.

A amiodarona só deve ser utilizada nos doentes em regimes contendo sofosbuvir quando outros tratamentos antiarrítmicos alternativos não são tolerados ou são contraindicados.

No caso de a utilização concomitante da amiodarona ser considerada necessária, recomenda-se que os doentes sejam sujeitos a monitorização cardíaca em contexto hospitalar durante as primeiras 48 horas após a coadministração, após a qual deve ser instituída monitorização diária da frequência cardíaca em regime ambulatorio ou de automonitorização, pelo menos durante as 2 primeiras semanas de tratamento.

Devido à longa semivida da amiodarona, deve proceder-se também a uma monitorização cardíaca tal como descrito acima no caso dos doentes que suspenderam a toma da amiodarona nos últimos meses e que irão iniciar regimes contendo sofosbuvir.

Todos os doentes que estejam a utilizar concomitantemente ou tenham utilizado recentemente amiodarona devem ser alertados para os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e informados da necessidade de contactarem urgentemente um médico caso verifiquem algum desses sintomas.

A amiodarona deve ser utilizada com precaução nos doentes com insuficiência cardíaca.

Em estudos retrospectivos, a utilização da amiodarona no doente recetor do transplante antes do transplante cardíaco tem sido associado a um risco aumentado de disfunção primária do enxerto (DPE).

A DPE é uma complicação com risco de vida no transplante cardíaco que se apresenta como disfunção esquerda, direita ou biventricular, ocorrendo nas primeiras 24 horas da cirurgia de transplante, para as quais não há causa secundária identificável (ver Secção 4.8). A DPE grave pode ser irreversível.

Nos doentes que estão na lista de espera para transplante cardíaco, deve-se considerar o uso de um fármaco antiarrítmico alternativo antes do transplante, o mais cedo possível.

Hipertiroidismo (ver secções 4.4 e 4.8):

Pode ocorrer hipertiroidismo durante o tratamento com a amiodarona, ou, até vários meses após interrupção do tratamento. As seguintes características clínicas, geralmente ligeiras, tais como perda de peso, início de arritmia, angina, insuficiência cardíaca congestiva, devem alertar o médico. O diagnóstico é confirmado por uma diminuição clara do nível de TSH ultrasensível sérica (usTSH). Nesta situação, a amiodarona deve ser descontinuada. A recuperação ocorre normalmente alguns meses após a interrupção do tratamento; a recuperação clínica precede a normalização dos testes da função tiroideia. Casos graves, com apresentação clínica de tireotoxicose, por vezes fatais, requerem medidas terapêuticas de emergência. O tratamento deve ser ajustado a cada caso individual: os fármacos antitiroideos (que podem não ser sempre eficazes), terapêutica corticoide, beta-bloqueantes.

Alterações neuromusculares (ver secção 4.8):

A amiodarona pode induzir neuropatia periférica sensorial e motora e/ou miopatia. A recuperação ocorre habitualmente em vários meses após a descontinuação da amiodarona embora, por vezes, pode ser incompleta.

Alterações pulmonares (ver secção 4.8):

O aparecimento de dispneia ou tosse não produtiva pode estar relacionado com toxicidade pulmonar como, por exemplo, pneumonite intersticial. Em caso de suspeita deste diagnóstico deve ser efetuado um raio X ao tórax, no caso de doentes que desenvolvam dispneia de esforço quer isolada, quer associada à deterioração do estado geral de saúde (fadiga, perda de peso, febre). A terapêutica com amiodarona deve ser reavaliada, uma vez que a pneumonite intersticial é geralmente reversível logo após a descontinuação da amiodarona (os sinais clínicos resolvem-se, geralmente, em 3 ou 4 semanas, e são seguidos de uma melhoria radiológica e da função pulmonar ao longo de vários meses) devendo considerar-se o recurso a terapêutica com corticosteróides.

Observaram-se casos muito raros de complicações respiratórias graves, por vezes fatais, ocorridas geralmente no período imediatamente após a cirurgia (síndrome de stress respiratório agudo no adulto); poderá estar implicada uma possível interação com concentrações elevadas de oxigénio

Alterações hepáticas (ver secção 4.8):

Durante o tratamento é recomendada uma monitorização regular dos testes da função hepática (transaminases) logo que a terapêutica com amiodarona seja iniciada e durante o tratamento. Poderão ocorrer alterações hepáticas agudas (incluindo insuficiência hepatocelular grave ou insuficiência hepática, por vezes fatal), podendo também ocorrer alterações hepáticas crónicas tanto com as formas de administração orais e intravenosas como no decorrer das primeiras 24 horas após a administração intravenosa de amiodarona. Consequentemente, a dose de amiodarona deverá ser reduzida ou o tratamento descontinuado se o aumento das transaminases exceder 3 vezes os valores normais.

Os sinais clínicos e biológicos de alterações hepáticas crónicas devido a amiodarona administrada por via oral podem ser mínimos (hepatomegália, aumento das transaminases até 5 vezes os valores normais) e são reversíveis após a interrupção do tratamento, no entanto, já foi reportada a ocorrência de casos fatais. Pode ser necessário efetuar um ajuste da dose.

Alterações oculares (ver secção 4.8):

Se ocorrer visão turva e diminuição da visão, estes exames oftalmológicos deverão ser realizados imediatamente. O aparecimento de neuropatia ótica e/ou neurite ótica requer a descontinuação da amiodarona devido à potencial progressão para cegueira.

Reações bolhosas graves

Reações cutâneas fatais ou mesmo risco de vida- Síndrome Stevens-Johnson (SSJ), Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) (ver secção 4.8). Caso estejam presentes sintomas e sinais do SSJ e NET (como por exemplo rash cutâneo progressivo muitas vezes com bolhas ou lesões na mucosa) no tratamento com amiodarona, o mesmo deve ser descontinuado imediatamente.

Interações medicamentosas (ver secção 4.5):

Não se recomenda a administração concomitante de amiodarona com os seguintes fármacos: beta-bloqueantes, inibidores dos canais de cálcio que diminuem a frequência cardíaca (verapamil, diltiazem), laxantes estimulantes que possam causar hipocaliémia.

Precauções

Dado que os efeitos indesejáveis (ver secção 4.8.) estão habitualmente relacionados com a dose, deve ser dada a dose de manutenção mínima eficaz.

A amiodarona pode provocar fotossensibilidade, pelo que os doentes devem ser aconselhados a evitar a exposição ao sol (e aos raios UV) ou a utilizar medidas de proteção solar durante o tratamento (ver secção 4.8).

Monitorização (ver secções 4.4. e 4.8):

Antes do início do tratamento com amiodarona, é aconselhável realizar um ECG e o doseamento do potássio sérico. Recomenda-se a monitorização das transaminases (ver secção 4.4) e do ECG durante o tratamento.

Para além disso, dado que a amiodarona pode induzir hipotiroidismo ou hipertiroidismo, particularmente em doentes com antecedentes pessoais de alterações da tiróide, recomenda-se a monitorização clínica e biológica (usTSH) antes do início da terapêutica com amiodarona. Esta monitorização deve ser efetuada durante o tratamento e ao longo de vários meses após a sua interrupção. Os níveis séricos de usTSH devem ser determinados quando se suspeita de disfunção da tiróide.

Em particular no contexto de administração crónica de fármacos antiarrítmicos, foram notificados casos de aumento da desfibrilhação ventricular e/ou do limiar de estimulação do pacemaker ou do dispositivo de desfibrilhação implantado, com potenciais efeitos na sua eficácia. Consequentemente é recomendável que se efetue uma verificação sistemática do funcionamento do dispositivo, antes e durante o tratamento com a amiodarona.

Alterações tiroideias (ver secção 4.8):

A amiodarona contém iodo e pode, por conseguinte, interferir com a captação do iodo radioativo. No entanto, os testes da função tiroideia (T3 e T4 livres, usTSH) permanecem interpretáveis. A amiodarona inibe parcialmente a conversão periférica da Tiroxina (T4) em Triiodotironina (T3), podendo causar alterações bioquímicas isoladas (aumento da T4 livre sérica, T3 livre sérica ligeiramente diminuída ou normal e aumento de rT3, em doentes clinicamente eutiroideus. Nestes casos não existe qualquer razão para interromper o tratamento com amiodarona.

Deve suspeitar-se de hipotiroidismo se ocorrerem os seguintes sinais (geralmente ligeiros): aumento de peso, intolerância ao frio, atividade reduzida, bradicardia excessiva. O diagnóstico é confirmado por um claro aumento da usTSH sérica. O eutiroidismo obtém-se geralmente dentro de 1 a 3 meses após a interrupção do tratamento. Em situações que representem perigo para a vida, a terapêutica pode ser continuada em combinação com a L-tiroxina. A dose de L-tiroxina é ajustada de acordo com os níveis de TSH.

O hipertiroidismo pode ocorrer durante o tratamento e até vários meses após a sua interrupção. Os seguintes sinais clínicos, habitualmente ligeiros, devem sugerir o diagnóstico de hipertiroidismo: perda de peso, aparecimento de arritmia, angina, insuficiência cardíaca congestiva. O diagnóstico é suportado por uma nítida diminuição nos níveis séricos de TSHus: a amiodarona deve ser suspensa. A recuperação normalmente

ocorre no espaço de poucos meses depois, precedendo a cura clínica a normalização da função da tiroide. Os casos graves, que podem por vezes resultar em morte, requerem uma implementação terapêutica de emergência. O tratamento deve ser ajustado a cada caso individual: fármacos antitiróideus que podem nem sempre ser eficazes, terapêutica corticoesteróide, beta-bloqueantes.

A amiodarona pode alterar os resultados dos testes e induzir alterações da função tiroideia (hipotiroidismo e hipertiroidismo) (ver secção 4.8), especialmente em idosos e doentes com antecedentes, pessoais ou familiares, de patologia da tiroide. Por conseguinte, é recomendada a vigilância clínica e laboratorial antes de iniciar o tratamento, durante o tratamento (a intervalos regulares de 3-6 meses) e ao longo de vários meses após a interrupção do tratamento. Devido à eliminação lenta da amiodarona e seus metabolitos do organismo, o aumento da concentração plasmática de iodo, as alterações na função tiroideia e/ou testes da função tiroideia, podem persistir várias semanas ou meses após a interrupção do fármaco. O nível de TSHus sérico deve ser doseado quando se suspeita de disfunção da tiroide. Os doentes que se encontrem sob tratamento com amiodarona devem ser avisados que deverão comunicar ao seu médico o aparecimento de dores no peito ou agravamento da doença cardiovascular, dado poder estar presente hipertiroidismo induzido pela amiodarona.

Doentes pediátricos:

Não foi estabelecida a segurança e eficácia da amiodarona em doentes pediátricos. Assim, não se recomenda o seu uso nestes doentes.

Anestesia (ver secções 4.5 e 4.8):

Antes da cirurgia, o anestesista deve ser informado que o doente se encontra a tomar amiodarona.

Este medicamento contém lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Devido à semivida de eliminação longa e variável da amiodarona, podem ocorrer interações não só quando se administram outros fármacos concomitantemente, mas também com fármacos administrados após interrupção do tratamento com amiodarona.

Interações Farmacodinâmicas

- Fármacos que induzem Torsade de Pointes ou prolongam o intervalo QT

Fármacos que induzem Torsade de Pointes

A terapêutica associada a fármacos que possam induzir «torsades de pointes» está contraindicada (ver secção 4.3):

-anti-arrítmicos como os da Classe Ia, sotalol, bepridil;
-outros agentes não antiarrítmicos, tais como vincamina, alguns agentes neurolépticos, cisapride, eritromicina IV, pentamidina (quando administrada por via parentérica), visto existir um risco acrescido de «torsades de pointes» potencialmente letais.

Fármacos que prolongam o intervalo QT

A administração concomitante da amiodarona com outros fármacos conhecidos por prolongarem o intervalo QT deve ser baseada numa avaliação cuidadosa dos potenciais riscos e benefícios para cada doente, uma vez que o risco de torsades de pointes pode estar acrescido (ver secção 4.4). Estes doentes deverão ser monitorizados quanto ao prolongamento do intervalo QT.

As fluoroquinolonas deverão ser evitadas em doentes a receber amiodarona.

- Fármacos que reduzem o ritmo cardíaco ou que causam distúrbios de automatismo ou de condução

A terapêutica associada a estes fármacos não é recomendada.

Beta-bloqueantes e inibidores dos canais de cálcio (verapamil, diltiazem) visto poderem ocorrer perturbações do automatismo (bradicardia excessiva) e/ou da condução.

- Fármacos que podem induzir hipocaliémia:

A terapêutica associada a estes fármacos não é recomendada.

- medicamentos laxativos estimulantes que podem causar hipocaliémia e assim aumentar o risco de torsade de pointes; deverão ser usados outro tipo de laxantes

É necessário precaução quando se utiliza os seguintes fármacos em associação com cordarone:

- . Diuréticos que induzam hipocaliémia, quer isolados ou em associação
- . Corticosteroides sistémicos (gluco-, mineralo-), tetracosáctido
- . Anfotericina B (IV)

É necessário corrigir ou prevenir o desencadeamento da hipocaliémia; o intervalo QT deve ser vigiado e, em caso de «torsade de pointes», não devem ser administrados agentes antiarrítmicos (iniciar uma “proteção” por pacing ventricular; podendo ser utilizado o magnésio IV).

- Anestesia geral (ver secções 4.4 e 4.8):

Foram referidas complicações potencialmente graves em doentes submetidos a anestesia geral: bradicardia (sem resposta à atropina), hipotensão, perturbações da condução, diminuição do débito cardíaco.

Observaram-se casos muito raros de complicações respiratórias (síndrome de dificuldade respiratória aguda do adulto), por vezes fatais, normalmente no período imediatamente pós cirurgia. Poderá estar implicada uma possível interação com uma elevada concentração de oxigénio.

Efeitos do Cordarone sobre outros medicamentos

A amiodarone e/ou o seu metabolito, desetilamiodarona, inibe os citocromos CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e glicoproteína-P e pode aumentar a exposição dos seus substratos.

Devido à semivida de eliminação longa da amiodarona, podem observar-se interações durante diversos meses, após descontinuação da amiodarona.

Substratos PgP

A amiodarona é um inibidor P-gp. A administração concomitante com substratos P-gp é esperado resultar num aumento da sua exposição.

-Digitálicos:

Podem ocorrer perturbações no automatismo (bradicardia excessiva) e na condução aurículo-ventricular (ação sinérgica); além disso, é possível um aumento nas concentrações plasmáticas de digoxina devido à diminuição na depuração da mesma.

O ECG e os níveis plasmáticos de digoxina devem ser monitorizados e os doentes devem ser observados para deteção de sinais de toxicidade por digitálicos; pode ser necessário ajustar a dose do tratamento com digitálicos.

- Dabigatrano

A administração concomitante de amiodarona com dabigatrano deve ser feita com precaução devido ao risco de hemorragia. Pode ser necessário ajustar a dose de dabigatrano.

- Substratos CYP 2C9

A amiodarona aumenta as concentrações dos substratos CYP2C9 como a varfarina e fenitoína por inibição do citocromo P450 2C9.

Varfarina

A associação da varfarina com a amiodarona pode exacerbar o efeito dos anticoagulantes orais, aumentando o risco de hemorragia. É necessário vigiar regularmente os níveis de protrombina (INR) e ajustar as doses orais de anticoagulantes, durante o tratamento com amiodarona e após a sua interrupção.

Fenitoína:

A associação de fenitoína com amiodarona pode conduzir à sobredosagem por fenitoína, resultando em sinais neurológicos. Deve ser implementada uma monitorização clínica, devendo a dose de fenitoína ser reduzida logo que os sinais/sintomas de sobredosagem surjam. Os níveis plasmáticos de fenitoína devem ser determinados.

- Substratos CYP2D6

Flecainida:

A amiodarona aumenta as concentrações plasmáticas de flecainida por inibição do citocromo CYP 2D6. Deste modo, a dose de flecainida poderá ter de ser ajustada.

- Substratos CYP P450 3A4

Quando estes fármacos são coadministrados com a amiodarona, que é um inibidor do CYP 3A4, a associação pode resultar em aumento das suas concentrações plasmáticas, que poderá levar a um possível aumento da sua toxicidade:

- Ciclosporina: a sua associação com a amiodarona pode aumentar os níveis plasmáticos de ciclosporina (por diminuição da sua depuração). A dose deve ser ajustada.
- Fentanilo: a sua associação com a amiodarona pode potenciar os efeitos farmacológicos do fentanil e aumentar o risco da sua toxicidade.
- Estatinas: o risco de toxicidade muscular é aumentado aquando da administração concomitante de amiodarona com estatinas metabolizadas pelo CYP3A 4, tais como a sinvastatina, atorvastatina e lovastatina. Quando for administrada amiodarona recomenda-se a utilização de estatinas que não sejam metabolizadas pelo CYP 3 A4.
- Outros fármacos metabolizados pelo CYP 3A4: lidocaína, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, dihidroergotamina, ergotamina, colchicina.

Efeitos de outros medicamentos sobre a amiodarona

Os inibidores CYP3A4 e os inibidores CYP2C8 podem ter o potencial de inibir o metabolismo da amiodarona e de aumentar a sua exposição.

É recomendado evitar os inibidores CYP3A4 (por exemplo sumo de toranja e determinados fármacos) durante o tratamento com a amiodarona.

Outras interações medicamentosas com a amiodarona (ver secção 4.4)

A coadministração de amiodarona com um regime contendo sofosbuvir pode causar bradicardia sintomática grave.

Se a coadministração não puder ser evitada, recomenda-se monitorização cardíaca (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez:

Devido aos seus efeitos sobre a tiroide do feto, a amiodarona está contraindicada durante a gravidez, exceto se os benefícios forem superiores aos riscos.

Aleitamento:

A amiodarona é excretada no leite materno em quantidades significativas e está, por conseguinte, contraindicada em mães que amamentem.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

De acordo com os dados de segurança da amiodarona não existe evidência que a amiodarona diminua a capacidade de conduzir um veículo ou de utilizar maquinaria.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis são classificados por classe de sistema de órgãos de acordo com a classe de frequência utilizada pelo CIOMS, quando aplicável: frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); Muito raros ($< 1/10000$); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

AMIODARONA - REAÇÕES ADVERSAS	
Reação adversa	Frequência
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Anemia hemolítica, Anemia aplástica, Trombocitopénia.	Muito raro
Neutropénia, agranulocitose	Desconhecido
Doenças do sistema imunitário	
Edema angioneurótico (Edema de Quincke).	Desconhecido
Reação anafilática, choque anafilático	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	
Aumento da creatina sérica	Muito raro
Doenças endócrinas	
Hipotireoidismo.	Frequente
Hipertireoidismo, por vezes fatal.	Frequente
Síndrome da secreção inapropriada da hormona antidiurética (SIADH).	Muito raro
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Diminuição do apetite	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Síndrome tipo lúpus	Desconhecido
Perturbações do foro psiquiátrico	
Delírio (incluindo confusão)	Desconhecido
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Síndrome tipo lúpus	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	
Tremor extrapiramidal, pesadelos, alterações do sono.	Frequente
Neuropatia e/ou miopatia periférica sensório-motora, normalmente reversível com a descontinuação do fármaco (ver secção 4.4).	Pouco frequente
Ataxia cerebelar, hipertensão intracranéana benigna (pseudo- tumor cerebral), cefaleias.	Muito raro
Parkinsonismo, parosmia	Desconhecido
Afeções oculares	
Microdepósitos na córnea geralmente	Muito frequente

limitados à área subpupilar que podem estar associados a halos coloridos em caso de luz ofuscante ou visão enevoada. Os microdepósitos da córnea consistem em depósitos lipídicos complexos e são reversíveis após a descontinuação do tratamento.	
Neuropatia ótica/neurite que pode evoluir para cegueira (ver secção 4.4).	Muito raro
Cardiopatias	
Bradycardia geralmente moderada e relacionada com a dose.	Frequente
Início ou agravamento da arritmia, por vezes seguida de paragem cardíaca (ver secções 4.4 e 4.5).	Pouco frequente
Alterações da condução (bloqueio sino-auricular, bloqueio auriculo-ventricular de vários graus) (ver secção 4.4).	Pouco frequente
Bradycardia marcada ou paragem sinusal em doentes com disfunção do nódulo sinusal e/ou em doentes idosos.	Muito raro
Torsade de pointes (ver secção 4.4 e 4.5)	Desconhecido
Vasculopatias	
Vasculite	Muito raro
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Toxicidade pulmonar (pneumonite intersticial / alveolar ou fibrose, pleurite, pneumonia organizada com bronquíolite obliterante (BOOP), por vezes fatais (ver secção 4.4).	Frequente
Hemorragia pulmonar	Desconhecido.
Broncospasmo em doentes com insuficiência respiratória grave e especialmente em doentes asmáticos, Síndrome da dificuldade respiratória aguda do adulto, por vezes fatal, normalmente após cirurgia (possível interação com uma concentração elevada de oxigénio) (ver secções 4.4 e 4.5).	Muito raro
Doenças gastrointestinais	
Alterações gastrointestinais benignas (náuseas, vómitos, disgeusia) ocorrendo normalmente com a dose de carga e resolvendo-se com a redução da dose.	Muito frequente
Obstipação	Frequente
Boca seca	Pouco frequente

Pancreatite (aguda)	Desconhecido
Pancreatite/pancreatite aguda, boca seca, obstipação	Desconhecido.
Afeções hepatobiliares	
Aumento isolado das transaminases séricas, geralmente moderado (1,5 a 3 vezes o valor normal), ocorrendo no início da terapêutica, que poderá voltar ao normal com a redução da dose ou até espontaneamente.	Muito frequente
Alterações hepáticas agudas com transaminases séricas elevadas e/ou icterícia, incluindo insuficiência hepática, por vezes fatal.	Frequente
Doença hepática crónica (hepatite pseudo-alcóolica, cirrose), por vezes fatal.	Muito raro
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	
Fotosensibilidade (ver secção 4.4).	Muito frequente
Pigmentações cutâneas, azuladas ou de cor cinzento-ardósia em caso de tratamento prolongado com doses diárias elevadas; tais pigmentações desaparecem lentamente após a interrupção do tratamento.	Frequente
Eritema durante o curso da radioterapia, rash cutâneo, normalmente não específico, dermatite exfoliativa, alopecia.	Muito raro
Urticária	Desconhecida
Eczema	Frequente
Reações cutâneas graves como Necrose Epidérmica Tóxica (NET), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatite bolhosa, reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).	Desconhecido
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Epididimite, Impotência.	Muito raro
Diminuição da libido	Desconhecido
Exames complementares de diagnóstico	
Aumento da creatinina sérica.	Muito raro
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Granuloma, incluindo granuloma da medula óssea	Desconhecido
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Disfunção primária do enxerto após transplante cardíaco (ver secção 4.4)	Desconhecido

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Portugal

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não existe muita informação disponível relativamente à sobredosagem aguda com amiodarona por via oral. Foram referidos alguns casos de bradicardia sinusal, bloqueio cardíaco, taquicardia ventricular, «torsades de pointes», insuficiência circulatória e lesão hepática.

O tratamento deve ser sintomático e de suporte, com monitorização ECG e da tensão arterial. Não existe antídoto específico.

Nem a amiodarona, nem os seus metabolitos são removíveis durante a diálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.2.3 – Aparelho cardiovascular. Antiarrítmicos. Prolongadores da repolarização (Classe III), código ATC: C01BD01

Propriedades antiarrítmicas:

-Prolongamento da fase 3 do potencial de ação da fibra cardíaca, devido principalmente a uma diminuição na condução dependente do potássio (classe III da classificação de Vaughan Williams); este prolongamento não está relacionado com a frequência cardíaca.

-Redução do automatismo sinusal levando a bradicardia que não responde à administração de atropina.

-Inibição alfa e beta-adrenérgica não competitiva.

-Diminuição da condução sino-auricular, auricular e nodal, que é mais marcado quando a frequência cardíaca é elevada.

-Não induz modificação da condução intraventricular.

-Aumento no período refratário e diminuição na excitabilidade miocárdica ao nível auricular, nodal e ventricular.

-Retardamento na condução e prolongamento dos períodos refratários nas vias acessórias auriculo-ventriculares.

Propriedades anti-isquêmicas:

-Diminuição moderada na resistência periférica e diminuição na frequência cardíaca levando a uma redução do consumo de oxigênio.

-Antagonista não competitivo alfa e beta-adrenérgico.

-Aumento no débito coronário devido a um efeito direto sobre a musculatura lisa das artérias miocárdicas.

-Manutenção do débito cardíaco devido a uma diminuição na pressão aórtica e resistência periférica.

Outras propriedades:

-Ausência de efeito inotrópico negativo.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A amiodarona é metabolizada principalmente pelos citocromos CYP3A4 e também pelo citocromo CYP2C8.

A amiodarona e o seu metabolito, desetilamiodarona, exibem o potencial de inibir os citocromos CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 e CYP2C8, in vitro.

A amiodarona e desetilamiodarona também têm potencial de inibir alguns transportadores como P-gp e transportador de catião orgânico (OCT2) (um estudo revela um aumento de 1,1% na concentração de creatinina (um substrato OCT2). In vivo, os dados descrevem interações da amiodarona com os citocromos CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e substrato P-gp.

Após administração oral, a amiodarona é absorvida de modo lento e variável.

A amiodarona possui um grande, mas variável, volume de distribuição por causa da extensa acumulação em vários locais (tecido adiposo, órgãos altamente perfundidos, tais como fígado, pulmão e baço).

A biodisponibilidade oral varia, individualmente, entre 30 e 80% (valor médio em torno de 50%). No seguimento de administração única, as concentrações plasmáticas máximas são atingidas após 3 a 7 horas. Os efeitos terapêuticos são normalmente obtidos após uma semana (de alguns dias a duas semanas) de acordo com a dose de impregnação.

A amiodarona tem uma semivida longa e apresenta uma considerável variabilidade individual (de 20 a 100 dias). Durante os primeiros dias de terapêutica, o fármaco acumula-se em quase todos os tecidos, particularmente no tecido adiposo. A eliminação ocorre ao fim de alguns dias e a concentração plasmática no estado de equilíbrio é alcançada entre um a vários meses, dependendo do doente.

Devido às características referidas, as doses de impregnação devem ser utilizadas de modo a obter rapidamente os níveis tecidulares necessários para um efeito terapêutico.

Cada dose de 200 mg de amiodarona contém 75 mg de iodo, dos quais se estimam ser libertados 6 mg como iodo livre. A amiodarona é principalmente excretada por via biliar e fecal. A excreção renal é insignificante, o que permite a administração de doses standard em doentes com insuficiência renal.

Após interrupção do tratamento, a eliminação prossegue durante vários meses e a persistência de um efeito farmacodinâmico durante 10 dias a um mês deve ser tomada em consideração.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade por dose repetida, realizados no rato e no cão, foi observada dislipidose caracterizada por uma infiltração macrofágica dos pulmões e do sistema retículo-endotelial, e reversível com a interrupção do tratamento.

Em estudos de toxicidade reprodutiva, no rato, a amiodarona demonstrou efeitos adversos potenciais sobre a fertilidade e o desenvolvimento pós-natal. O fármaco não evidenciou atividade teratogénica, no rato ou coelho.

A amiodarona não demonstrou potencial genotóxico num conjunto de testes in vitro e in vivo. Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, a amiodarona causou um aumento de tumores foliculares da tiróide (adenomas e/ou carcinomas) em ambos os sexos, com exposição clínica relevante. Uma vez que os resultados da mutagenicidade foram negativos, foi proposto um mecanismo epigénico em vez de genotóxico para a indução deste tipo de tumores. Em ratinhos, não foram observado carcinomas, mas foi observada hiperplasia folicular da tiróide dependente da dose. Estes efeitos na tiróide dos ratinhos e dos ratos são provavelmente devidos ao efeito da amiodarona na síntese e/ou libertação das hormonas da glândula tiroideia. A relevância destes resultados para o Homem é considerada baixa.

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

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada,
Amido de milho,

Povidona (K 90 F),
Sílica coloidal anidra,
Estearato de magnésio e
Água purificada.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens de 10, 30 e 60 comprimidos acondicionados em blister termoformado PVC/Alu.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Empreendimento Lagoas Park
Edifício 7 – 3º piso
2740-244 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Número de registo: 8287623 - 10 comprimidos, 200 mg, blisters de PVC 250 micrometros /Alu 20 micrometros

Número de registo: 5723150 - 15 comprimidos, 200 mg, blisters de PVC 250 micrometros /Alu 20 micrometros

Número de registo: 4590584 –30 comprimidos, 200 mg, blisters de PVC 250 micrometros /Alu 20 micrometros

APROVADO EM 12-02-2021 INFARMED

Número de registo: 8287607 - 60 comprimidos, 200 mg, blisters de PVC 250 micrometros /Alu 20 micrometros

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

Data da primeira autorização: 17 maio 1971

Data de revisão: 20 março 1997

Data da última renovação: 20 março 2002

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO