

## **RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

### **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Cordarone 150 mg/3 ml solução injetável

### **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Cada ampola contém 150 mg de Cloridrato de amiodarona.

Excipientes com efeito conhecido:

Álcool benzílico - 60 mg em cada ampola (ver seção 4.4.)

Lista completa de excipientes, ver seção 6.1.

### **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Solução injetável.

### **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

#### **4.1 Indicações terapêuticas**

O Cordarone intravenoso deve ser utilizado quando for necessário obter uma resposta clínica rápida ou quando a administração oral não é possível, nas seguintes situações:

- Arritmias supraventriculares com resposta ventricular rápida
- Taquicardia associada ao síndrome de Wolff-Parkinson-White
- Arritmias ventriculares sintomáticas e incapacitantes.

#### **4.2 Posologia e modo de administração**

Ver também secção 6.6.

Perfusão intravenosa:

A posologia de impregnação habitual é de 5 mg/kg em 250 ml de dextrose a 5%, durante um período de 20 a 120 minutos. A perfusão pode ser repetida 2 a 3 vezes por cada período de 24 horas. O débito de perfusão deve ser ajustado com base nos resultados obtidos.

O efeito terapêutico é visível nos primeiros minutos, diminuindo depois progressivamente, pelo que deve ser seguido de uma perfusão de manutenção.

-Posologia de manutenção: 10 a 20 mg/kg/24 h (habitualmente 600 a 800 mg/24 h e até 1200 mg/24 h) em 250 ml de dextrose a 5% durante vários dias. Substituir por administração oral a partir do primeiro dia de perfusão, ou logo que possível (via oral disponível).

Injeção por bólus I. V.: (ver secção 4.4.)

A posologia é de 5 mg/kg. Não misturar com outras preparações na mesma seringa.

No caso específico da reanimação cardiopulmonar da fibrilhação ventricular resistente à desfibrilação elétrica: a dose inicial I.V. é de 300 mg (ou 5 mg/kg) diluídos em 20 ml de dextrose a 5% por injeção rápida. Pode considerar-se uma dose I.V. adicional de 150 mg (ou 2,5 mg/kg) se a fibrilhação ventricular persistir.

Devido ao conteúdo de álcool benzílico, a administração intravenosa de amiodarona deve ser utilizada com precaução em recém-nascidos e crianças <3 anos (ver secção 4.4).

#### 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.).
- Perturbações da condução bi ou trifasciculares, exceto se tiver sido colocado um pacemaker funcionante permanente, ou se o doente estiver internado numa unidade de cuidados intensivos e a amiodarona é utilizada sob “proteção” de pacing.
- Colapso circulatório, hipotensão arterial grave.
- A injeção intravenosa está contraindicada no caso de hipotensão, insuficiência respiratória grave, miocardiopatia ou insuficiência cardíaca (possível agravamento).

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

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Advertências

Específicas para injeção intravenosa: ver também secção 4.3.

- A injeção intravenosa está geralmente desaconselhada devido aos riscos hemodinâmicos (hipotensão grave, colapso circulatório); aconselha-se a perfusão intravenosa sempre que possível.

- A injeção intravenosa é para ser utilizada apenas numa emergência, onde as terapêuticas alternativas falharam e apenas numa unidade de cuidados intensivos cardíacos sob vigilância contínua (ECG, pressão arterial).

A posologia é cerca de 5 mg/kg. Exceto na reanimação cardiopulmonar da fibrilhação ventricular resistente à desfibrilação elétrica, a amiodarona deve ser injetada durante um mínimo de 3 minutos e a injeção intravenosa não deve ser repetida menos de 15 minutos após a primeira injeção, mesmo se esta tiver sido apenas de uma ampola (possível colapso irreversível).

- Não misturar outras preparações na mesma seringa. Não injetar outras preparações na mesma linha. Se for necessário continuar a administração de amiodarona, esta deve ser através de perfusão intravenosa. (ver secção 4.2).

#### Alterações cardíacas:

Foi referido o aparecimento 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".

Em estudos retrospectivos, a utilização da amiodarona no doente recetor do transplante antes do transplante cardíaco tem sido associada 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.

#### 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 ambulatório 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.

#### Alterações pulmonares:

A ocorrência de dispneia ou tosse não produtiva podem estar relacionados com toxicidade pulmonar como por exemplo pneumonite intersticial. Foram referidos casos muito raros de pneumonite intersticial com a amiodarona administrada por via intravenosa. Quando se suspeita deste diagnóstico, em doentes que desenvolvam dispneia de esforço quer isolada, quer associada á deterioração do estado geral de saúde (fadiga, perda de peso, febre) deve realizar-se um RX do tórax. A terapêutica com amiodarona deverá ser reavaliada uma vez que a pneumonite intersticial é geralmente reversível após a descontinuação precoce da amiodarona (os sinais clínicos são geralmente reversíveis dentro de 3 a 4 semanas, seguida de uma melhoria radiológica mais lenta e de uma melhoria da função pulmonar após vários meses), devendo considerar-se o recurso a terapêutica com corticosteroides. (ver secção 4.8).

Observaram-se casos muito raros de complicações respiratórias graves, por vezes fatais, geralmente no período imediatamente após cirurgia (síndrome de dificuldade respiratória aguda do adulto); pode estar implicada uma interação com uma concentração elevada de oxigénio. (ver secções 4.5 e 4.8).

#### 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 com as formas de administração oral e intravenosa e nas primeiras 24 horas após a administração intravenosa de amiodarona. Poderão ocorrer sinais clínicos e biológicos de alterações hepáticas crónicas devido á administração oral de amiodarona, que podem ser mínimas (hepatomegalia, aumento das transaminases acima de 5 vezes dos valores normais) e reversíveis após a descontinuação do tratamento. No entanto foram notificados casos fatais. Consequentemente, a dose de amiodarona deverá ser reduzida ou o tratamento descontinuado se o aumento das transaminases exceder 3 vezes os valores normais.

É portanto recomendada a vigilância regular da função hepática durante a terapêutica.

### **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 com os seguintes fármacos: beta-bloqueantes, inibidores dos canais de cálcio (verapamil, diltiazem), laxantes estimulantes que possam causar hipocaliémia.

### **Precauções**

A amiodarona intravenosa deve apenas ser utilizada numa unidade de cuidados especiais sob vigilância contínua (ECG, pressão arterial).

De forma a evitar reações no local da injeção, a amiodarona IV deve ser administrada, sempre que possível, através de uma linha venosa central (ver secção 4.8).

Deve ser utilizada com precaução no caso de hipotensão, insuficiência respiratória grave, insuficiência cardíaca grave ou descompensada.

### **Doentes pediátricos:**

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

### **Álcool benzílico**

Este medicamento contém 60 mg de álcool benzílico em cada ampola.

O álcool benzílico pode causar reações alérgicas.

A administração intravenosa de álcool benzílico tem sido associada com acontecimentos adversos graves e morte em recém-nascidos (“síndrome de gasping”). A quantidade mínima de álcool benzílico em que pode ocorrer toxicidade é desconhecida, com um risco aumentado devido à acumulação nas crianças pequenas.

Grandes volumes de álcool benzílico devem ser utilizados com precaução e apenas se necessário, especialmente em indivíduos com compromisso hepático ou renal e durante a gravidez e aleitamento, devido ao risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica).

### **Efeitos na Gravidez e Fertilidade (ver secção 4.6)**

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### **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 pointe» está contraindicada (ver secção 4.3.):

- antiarrítmicos 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 pointe» 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 aos seguintes 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.
- Farmacos 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 induzem hipocaliémia, quer isolados ou em associação
- . Corticosteroides sistémicos (gluco-, mineralo-), tetracosáctido
- . Anfotericina B (IV)

É necessário corrigir ou prevenir o aparecimento da hipocaliémia e hipomagnesémia; o intervalo QT deve ser vigiado e, em caso de «torsades de pointe», não devem ser administrados agentes antiarrítmicos (deve ser iniciado um pacing ventricular; pode ser utilizado 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 amiodarona 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 pode aumentar em um 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 pela inibição do citocromo CY 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.

- Fentanil: 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 simvastatina, 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: exemplos de alguns fármacos são a lidocaína, o sirolímus, 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

Grandes volumes de álcool benzílico devem ser utilizados com precaução e apenas se necessário, durante a gravidez e aleitamento, devido ao risco de acumulação e toxicidade (acidose metabólica).

**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:

Muito 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 sistema imunitário	
Choque anafilático	Muito raro
Edema angioneurótico (Edema de Quincke).	Desconhecido
Doenças endócrinas	
Hipertiroidismo	Desconhecido
Síndrome de secreção inapropriada de hormona antidiurética (SIADH)	Muito raro
Perturbações do foro psiquiátrico	
Delírio (incluindo confusão)	Desconhecido
Doenças do sistema nervoso	
Hipertensão intracraniana benigna (pseudo-tumor cerebral), cefaleias.	Muito raro
Afeções oculares	
Neuropatia ótica/neurite que pode evoluir para cegueira (ver secção 4.4).	Desconhecido
Cardiopatias	
Bradicardia geralmente moderada	Frequente

Início ou agravamento da arritmia, por vezes seguida de paragem cardíaca (ver secções 4.4 e 4.5).	Muito raro
Bradicardia marcada ou paragem sinusal que necessite de descontinuação da amiodarona, especialmente 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
<b>Vasculopatias</b>	
Diminuição da tensão arterial, geralmente moderada e reversível. Foram notificados casos de hipotensão grave e colapso após sobredosagem ou de uma injeção demasiado rápida.	Frequente
Afrontamentos	Muito raro
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Pneumonite intersticial ou fibrose, por vezes fatal (ver secção 4.4), complicações respiratórias graves (síndrome do stress respiratório agudo em adultos), por vezes fatal (ver secções 4.4 e 4.5), Broncospasmo e/ou apneia em caso de insuficiência respiratória grave e <b>especialmente em doentes asmáticos.</b>	Muito raro
<b>Afeções hepato-biliares</b>	
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 raro
Alterações hepáticas agudas com transaminases séricas elevadas e/ou icterícia, incluindo insuficiência hepática, por vezes fatal.	Muito raro
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Sudação	Muito raro
Urticária	Desconhecido
Eczema	Frequente
Reações cutâneas graves como Necrose Epidérmica Tóxica (NET), Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), dermatite bolhosa,	Desconhecido

reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).	
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Dores nas costas	Desconhecido
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Reações no local de injeção tais como dor, eritema, edema, necrose, extravasão, infiltração, inflamação, endurecimento, tromboflebite, flebite, celulite, infecção, alterações pigmentares.	Frequente
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Neutropénia, agranulocitose	Desconhecido
Perturbações do foro psiquiátrico	
Estados de confusão/delírio, alucinações	Desconhecido
Líbido diminuída	Frequente
Alucinações	Desconhecido
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Diminuição da líbido	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.:

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](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

Não existe informação disponível acerca da sobredosagem com amiodarona IV.

No que diz respeito à sobredosagem aguda com amiodarona oral não existe muita informação disponível. Foram referidos alguns casos de bradicardia sinusal, bloqueio cardíaco, taquicardia ventricular, «torsades de pointes», insuficiência circulatória e lesão hepática.

O tratamento deve ser sintomático. Nem a amiodarona, nem os seus metabolitos são removidos 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 na condução sinoauricular, auricular e nodal, que é mais marcada quando a frequência cardíaca é elevada.

-Não induz modificação na 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-isquémicas:

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

-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:

-Contractilidade cardíaca reduzida, principalmente após injeção intravenosa.

A segurança e eficácia da amiodarona I.V. em doentes com paragem cardíaca, em alta hospitalar, devido a fibrilhação ventricular resistente à desfibrilação elétrica foram avaliadas em dois estudos duplamente cegos: 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 admissão hospitalar.

No estudo ARREST, foram aleatorizados 504 doentes com paragem cardíaca em alta hospitalar devido a fibrilhação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso, resistentes a três ou mais desfibrilações elétricas e adrenalina, dos quais 246 doentes com amiodarona 300 mg diluída em 20 ml de dextrose a 5% por injeção rápida em veia periférica, e 258 doentes com placebo. Dos 197 doentes (39%) que sobreviveram, 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 retificação de outros preditores de resultado, o racio ajustado de probabilidade de sobrevivência à admissão hospitalar no grupo 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 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 diluídos em 30 mL de dextrose a 5%) e placebo correspondente a lidocaína, ou lidocaína (1,5 mg/kg numa concentração de 10mg/mL) e placebo correspondente a amiodarona com o mesmo diluente (polisorbato 80). Dos 347 doentes incluídos, verificou-se que a amiodarona aumentou significativamente a possibilidade de reanimação e admissão hospitalar: 22,8% no grupo amiodarona (41 doentes dos 180) e 12% no grupo lidocaína (20 doentes dos 167),  $p=0,009$ . Após ajuste para outros fatores que podem influenciar a probabilidade de sobrevivência, o racio 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;  $p=0,007$ ). Não houve diferenças entre os grupos de tratamento relativamente quer à percentagem de doentes que precisou de fazer medicação para a bradicardia, com atropina ou tratamento vasoconstritor com dopamina, quer à percentagem dos doentes recebendo lidocaína em aberto. A percentagem de doentes em que ocorreu assistolia consequente à desfibrilação elétrica após administração do fármaco inicial do estudo foi significativamente superior no grupo lidocaína (28,9%) do que grupo amiodarona (18,4%),  $p=0,04$ .

## 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 injeção, a concentração sanguínea de amiodarona diminui rapidamente, enquanto ocorre uma impregnação dos tecidos; a eficácia atinge o seu máximo 15 minutos após a injeção e depois diminui nas 4 horas seguintes. Na ausência de injeção repetida, o fármaco é progressivamente eliminado; acumula-se nos tecidos quando as injeções são repetidas ou a terapêutica é continuada por via oral.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Durante 2 anos de estudos de carcinogenicidade em ratinhos, a amiodarona causou um aumento de tumores foliculares da tireoide (adenomas e/ou carcinomas) em ambos os sexos, com exposição clínica relevante. Uma vez que os resultados da mutagenecidade foram negativos, foi proposto um mecanismo epigénico em vez de genotóxico para a indução deste tipo de tumores. Nos ratos, não foi observado carcinomas, mas foi observado hiperplasia folicular da tireoide dependente da dose. Estes efeitos na tireoide dos ratinhos e dos ratos são provavelmente devidos ao efeito da amiodarona na síntese e/ou libertação e turn-over das hormonas da glândula tireoideia. A relevância destes resultados é considerada baixa.

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 dos tumores foliculares da tireoide (adenomas e / ou carcinomas) em ambos os sexos, em exposições clinicamente relevantes. Uma vez que os resultados de mutagenicidade foram negativos, pensase que o mecanismo indutor deste tipo de tumor seja epigénico em vez de genotóxico. No rato, os carcinomas não foram observados, no entanto foi observada hiperplasia folicular da tireoide, dose-dependente. Estes efeitos na tireoide em ratos e ratinhos são muito provavelmente devido ao efeito da amiodarona na síntese e / ou libertação de hormonas pela glândula tireoide. A relevância destes resultados para o homem é baixa.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Polissorbato 80,  
Álcool benzílico,  
Água para preparações injetáveis  
Azoto.

## **6.2 Incompatibilidades**

O uso de equipamento ou dispositivos médicos contendo plasticizantes tais como o DEHP (di-2-etylhexil ftalato), na presença de amiodarona pode resultar em cedência de DEHP. De forma a minimizar a exposição do doente ao DEHP, a diluição final da amiodarona para perfusão pode ser administrada, de preferência, através de material que não contenha DEHP.

Ver secção 6.6.

## **6.3 Prazo de validade**

2 anos.

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagem de 6 ampolas de 3 ml de vidro.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

Devido às características farmacêuticas, as concentrações menores de 600 mg/litro não devem ser utilizadas. Deve apenas ser utilizada dextrose a 5%.

Não misturar com outras preparações na solução de perfusão.

## **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. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Nº de registo: 8468009 –3 ml de solução injetável, 150 mg/3 ml, 6 ampolas de vidro

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

Data da primeira autorização: 27 dezembro 1977

Data de revisão: 27 julho 2000

Data da última renovação: 14 de Setembro 2023

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO