

ATLANSIL
(cloridrato de amiodarona)
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Comprimido
100 MG e 200 MG

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação à legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

ATLANSIL®
cloridrato de amiodarona

APRESENTAÇÕES

Comprimidos de 100 mg ou 200 mg: embalagem com 20.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

ATLANSIL 100 mg:

Cada comprimido contém 100 mg de cloridrato de amiodarona.

Excipientes: amido de milho, lactose monoidratada, dióxido de silício, povidona K30, estearato de magnésio.

ATLANSIL 200 mg:

Cada comprimido contém 200 mg de cloridrato de amiodarona.

Excipientes: amido de milho, lactose monoidratada, dióxido de silício, povidona K30, estearato de magnésio.

1. INDICAÇÕES

ATLANSIL é indicado para os seguintes casos:

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

Devido às propriedades farmacológicas da amiodarona, ATLANSIL está particularmente indicado quando esses distúrbios do ritmo forem capazes de agravar uma patologia clínica subjacente (insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A amiodarona tem sido utilizada para suprimir um grande número de arritmias supraventricular e ventricular no útero, em adultos e crianças incluindo AV nodal, taquicardia juncional, flutter e fibrilação atrial, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular associada com doença arterial coronária e cardiomiopatia hipertrófica.

Em geral a eficácia da amiodarona é igual ou superior aos outros agentes antiarrítmicos e pode ter alcance em 60% a 80% da maioria das taquiarritmias supraventriculares (incluindo aquelas associadas com a síndrome de Wolff-Parkinson-White) e 40% a 60% para taquiarritmias ventriculares.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A amiodarona é um agente antiarrítmico com as seguintes propriedades:

Propriedade antiarrítmica

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

Propriedade anti-isquêmica

- diminuição do consumo de oxigênio por diminuição moderada da resistência periférica e redução da frequência cardíaca;
- propriedades antagonistas não competitivas alfa e beta-adrenérgicas;
- aumento do débito coronário por efeito direto sobre a musculatura lisa das artérias miocárdicas;
- manutenção do débito cardíaco devido a diminuição da pressão aórtica e da resistência periférica.

Propriedades farmacocinéticas

A amiodarona é metabolizada principalmente pelo CYP 3A4, e também pelo CYP 2C8.

A amiodarona e seu metabólito, desetilamiodarona, apresentam in vitro um potencial de inibir os CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2A6, CYP 2B6 e 2C8. A amiodarona e a desetilamiodarona tem também um potencial para inibir alguns transportadores, tais como a glicoproteína-P e o transportador de cátions orgânicos - OCT2 (um estudo mostra um aumento de 1,1% na concentração de creatinina, um substrato de OCT2). Dados in vivo descrevem interações da amiodarona sobre substratos de CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 e P-gp.

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

A meia-vida da amiodarona é longa, incluindo variabilidade interpaciente considerável (20 a 100 dias). Durante os primeiros dias de tratamento com ATLANSIL o produto se acumula em quase todos os tecidos, particularmente no tecido adiposo. A eliminação ocorre após alguns dias e a concentração plasmática no estado de equilíbrio é atingida entre o período de um a alguns meses dependendo de cada paciente.

Essas características justificam o emprego de doses de ataque, que visam criar rapidamente a impregnação tissular necessária à atividade terapêutica.

A iodina é parcialmente removida da molécula e é encontrada na urina como ioduro; isto corresponde a 6 mg/24 horas quando uma dose de 200 mg de amiodarona é administrada diariamente. A parte remanescente da molécula, portanto incluindo a maior parte de iodina, é eliminada nas fezes após excreção hepática. A amiodarona é eliminada essencialmente por via biliar.

O clearance plasmático da amiodarona é baixo e a excreção renal insignificante o que permite o emprego de ATLANSIL nas posologias habituais nos pacientes com insuficiência renal.

Após a interrupção do tratamento a eliminação continua durante muitos meses. A persistência de uma atividade residual durante 10 dias a um mês deve ser levada em conta durante a condução do tratamento.

sinoatrial

Dados de segurança pré-clínica

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, a amiodarona causou um aumento de tumores foliculares de tireoide (adenoma e/ou carcinoma) em ambos os sexos com exposição clinicamente relevantes. Como os sinais de mutagenicidade foram negativos, é proposto um mecanismo epigênico em vez de genotóxico para este tipo de indução de tumor.

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

Estes efeitos sobre a tireoide em ratos e camundongos são muito provavelmente devido a efeitos da amiodarona na síntese e/ou liberação de hormônios da glândula tireoide. A relevância destes achados é considerada baixa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ATLANSIL é contraindicado nos seguintes casos:

- bradicardia sinusal, bloqueio sinoatrial e doença do nó sinusal (risco de parada sinusal), distúrbios severos de condução atrioventricular, a menos que o paciente esteja com um marcapasso implantado;
- associação com medicamentos que possam induzir torsade de pointes (vide item 6. Interações Medicamentosas);
- disfunção da tireoide;
- hipersensibilidade ao iodo, à amiodarona ou a quaisquer componentes da fórmula;
- gestação, exceto em circunstâncias excepcionais (vide item 5. Gravidez);
- lactação (vide item 5. Lactação).

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

Distúrbios cardíacos (vide item 9.Reações Adversas)

Foi reportado o aparecimento de novas arritmias ou a piora de arritmias tratadas, algumas vezes de forma fatal. É importante, porém difícil, diferenciar uma falta de efeito do medicamento de um efeito pró-arrítmico associado ou não a uma piora da condição cardíaca. Os efeitos pró-arrítmicos são mais raramente reportados com amiodarona do que com outros agentes antiarrítmicos, e geralmente ocorrem no contexto de fatores que prolongam o intervalo QT, tais como interações medicamentosas ou distúrbios eletrolíticos (vide item 6.Interações Medicamentosas e item 9.Reações Adversas). Apesar do prolongamento do intervalo QT, a amiodarona exibe baixa atividade torsadogênica.

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

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

O tratamento deve ser descontinuado no caso de aparecimento de bloqueio atrioventricular (alteração eletrocardiográfica) de 2º ou 3º grau, bloqueio sino-atrial ou de bloqueio bi-fascicular.

Distúrbios pulmonares (vide item 9. Reações Adversas)

O aparecimento de dispneia ou tosse não produtiva pode estar relacionado à toxicidade pulmonar tal como pneumonite intersticial. Casos muito raros de pneumonite intersticial têm sido relatados com o uso intravenoso de amiodarona. Deve-se realizar raio-X de tórax, quando há suspeita de pneumonite em pacientes que desenvolveram dispneia de esforço, isolada ou associada com piora do estado geral (fadiga, perda de peso, febre). A terapia com amiodarona deve ser reavaliada visto que a pneumonite intersticial é geralmente reversível após a retirada precoce de amiodarona (sinais clínicos geralmente regredem dentro de 3 a 4 semanas, seguido por lenta melhora da função pulmonar e radiológica dentro de alguns meses), e deve ser considerado um tratamento com corticosteroides.

Foram observados casos muito raros de complicações respiratórias severas, às vezes fatais, geralmente no período imediato após uma cirurgia (síndrome de angústia respiratória do adulto); isto pode estar relacionado com altas concentrações de oxigênio (vide item 6.Interações Medicamentosas e item 9.Reações Adversas).

Distúrbios hepáticos (vide item 9. Reações Adversas)

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

Portanto, a dose de amiodarona deve ser reduzida ou o tratamento descontinuado se o aumento de transaminases exceder três vezes o valor normal.

Os sinais clínicos e biológicos de insuficiência hepática crônica decorrentes do uso oral de amiodarona podem ser mínimos (hepatomegalia, aumento das transaminases em até 5 vezes os valores normais) e reversíveis após a suspensão do tratamento, contudo foram relatados casos fatais.

Reações bolhosas severas

Reações cutâneas com risco de morte ou até mesmo fatais, Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET) (vide item 9.Reações Adversas).

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

Anestesia (vide item 6.Interações Medicamentosas e item 9.Reações Adversas)

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

Hipertireoidismo (vide item 6.Interações Medicamentosas e item 9.Reações Adversas)

O hipertireoidismo pode ocorrer durante o tratamento com amiodarona ou em até alguns meses após a descontinuação. As características clínicas, normalmente sem importância, como a perda de peso, princípio de arritmia, angina e insuficiência cardíaca congestiva devem alertar o médico. O diagnóstico é sustentado por uma

diminuição clara nos níveis séricos de TSH ultrasensível. Nesse caso, a administração de amiodarona deve ser suspensa. A recuperação geralmente ocorre dentro de alguns meses após a suspensão do tratamento; a recuperação clínica antecede a normalização dos testes da função tireoidiana. Casos graves, com presença clínica de tireotoxicose, às vezes fatais, requerem tratamento terapêutico de emergência. O tratamento deve ser ajustado individualmente: medicamentos antitireoidianos (que nem sempre são efetivos), terapia com corticosteroides, betabloqueadores.

Distúrbios neuromusculares (vide item 9.Reações Adversas)

A amiodarona pode induzir a neuropatia sensitivo-motora periférica e/ou miopatia. A recuperação após suspensão do tratamento geralmente ocorre dentro de alguns meses, mas algumas vezes de forma incompleta.

Distúrbios oculares

Se ocorrer diminuição da visão ou a mesma ficar embaçada, deve-se fazer prontamente um exame oftalmológico completo, incluindo fundoscopia. O aparecimento de neuropatia óptica e/ou neurite óptica que são distúrbios do nervo óptico requer a suspensão do tratamento com amiodarona, já que pode levar à cegueira.

PRECAUÇÕES

Uma vez que os efeitos adversos (vide item 9.Reações Adversas) são geralmente dose-relacionados, deve ser administrada a dose mínima efetiva de manutenção.

Durante o tratamento com ATLANSIL, os pacientes devem ser instruídos a evitar a exposição aos raios solares e utilizarem medidas de proteção (vide item 9.Reações Adversas).

Monitoramento (vide item 5.Advertências e item 9.Reações Adversas)

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

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

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

Anormalidades do hormônio tireoidiano (vide item 9.Reações Adversas)

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

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

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

Gravidez e lactação

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

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

Populações especiais

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

Crianças: a segurança e eficácia da amiodarona em pacientes pediátricos não foram estabelecidas, portanto a sua utilização não é recomendada.

Alterações na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Farmacodinâmicas

- **Medicamentos que induzem torsade de pointes ou prolongamento QT**

- Medicamentos que induzem “torsade de pointes”

As associações com medicamentos que podem induzir torsade de pointes são contraindicadas (vide item 4. Contraindicações):

- Medicamentos antiarrítmicos tais como: da Classe Ia, sotalol, bepridil;
- Medicamentos não antiarrítmicos tais como: vincamina, alguns agentes neurolépticos, cisaprida, eritromicina IV, pentamidina (quando administradas por via parenteral), uma vez que existe um aumento no risco de ocorrer torsade de pointes potencialmente letal.

- Medicamentos que causam prolongamento QT

A administração concomitante de amiodarona com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT deve estar baseada em uma avaliação cuidadosa dos riscos e benefícios potenciais para cada paciente, pois o risco de “torsade de pointes” pode aumentar (vide item 5. Advertências) e os pacientes devem ser monitorados quanto ao prolongamento do intervalo QT.

Fluoroquinolonas devem ser evitadas por pacientes recebendo amiodarona.

- **Medicamentos que reduzem a frequência cardíaca ou que causam distúrbios de automatismo ou condução**

As associações com estes medicamentos não são recomendadas.

- Betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio que reduzem a frequência cardíaca (verapamil, diltiazem), uma vez que podem ocorrer distúrbios de automatismo (bradicardia excessiva) e de condução;

- **Medicamentos que podem induzir hipocalcemia:**

As associações com os seguintes medicamentos não são recomendadas.

- Laxativos estimulantes podem levar a hipocalcemia e consequentemente, aumento do risco de torsade de pointes. Por isso, devem ser utilizados outros tipos de laxantes;

Deve-se ter cautela quando os seguintes medicamentos são utilizados em associação com ATLANSIL:

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

Deve-se prevenir o início de hipocalcemia (e corrigir a hipocalcemia); o intervalo QT deve ser monitorado e, em caso de torsade de pointes, não administrar antiarrítmicos (instituir marcapasso ventricular; pode ser administrado magnésio IV).

- **Anestesia geral** (vide item 5. Precauções e item 9. Reações adversas):

Foram relatadas complicações potencialmente severas em pacientes submetidos à anestesia geral: bradicardia (irresponsiva à atropina), hipotensão, distúrbios da condução, redução do débito cardíaco.

Foram observados casos muito raros de complicações respiratórias severas (síndrome de angústia respiratória aguda do adulto), às vezes fatais, geralmente no período pós-cirúrgico imediato. Isto pode estar relacionado com uma possível interação com altas concentrações de oxigênio.

Efeito de ATLANSIL sobre outros produtos

A amiodarona e/ou seu metabólito, a desetilamiodarona, inibem os CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e a glicoproteína P e podem aumentar a exposição de seus substratos.

Devido à longa meia-vida da amiodarona, as interações podem ser observadas por vários meses após a descontinuação da amiodarona.

- **Substratos P-gp**

A amiodarona é um inibidor da P-gp. A administração concomitante com substratos da P-gp deverá resultar em aumento de suas exposições.

- Digitálicos

Pode ocorrer perturbação no automatismo (bradicardia excessiva) e na condução atrioventricular (ação sinérgica). Além disso, um aumento na concentração plasmática da digoxina é possível devido à redução do clearance de digoxina.

Devem ser monitorados os níveis de digoxina plasmática e ECG. Os pacientes devem ser observados quanto aos sinais clínicos de toxicidade digitálica. Pode ser necessário ajuste posológico do digitálico.

- Dabigatrana

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

- **Substratos do CYP 2C9**

A amiodarona aumenta as concentrações de substratos da CYP 2C9 tais como varfarina ou fenitoína através da inibição do citocromo P450 2C9.

- Varfarina

A combinação de varfarina com amiodarona pode exacerbar o efeito do anticoagulante oral, elevando o risco de sangramento. É necessário monitorar os níveis de protrombina (INR) regularmente e ajustar as doses orais do anticoagulante durante e após o tratamento com amiodarona.

- Fenitoína:

A combinação de fenitoína com amiodarona pode resultar em superdose de fenitoína, resultando em sinais neurológicos. Deve ser empregada monitoração clínica e a dose de fenitoína deve ser reduzida logo que surgirem sinais de superdose. Devem ser determinados os níveis de fenitoína plasmática.

- **Substratos do CYP 2D6**

- Flecaínida:

A amiodarona aumenta as concentrações plasmáticas da flecaínida, pela inibição do citocromo CYP2D6. Portanto, a dose de flecaínida deve ser ajustada.

- **Substratos do CYP P450 3A4:**

Quando tais substâncias são administradas concomitantemente com amiodarona, um inibidor do CYP3A4, pode ocorrer um aumento de suas concentrações no plasma, o que poderá acarretar num possível aumento de sua toxicidade.

- Ciclosporina: a combinação com amiodarona pode aumentar os níveis plasmáticos de ciclosporina. A dose deve ser ajustada.
- Fentanila: a combinação com amiodarona pode acentuar os efeitos farmacológicos da fentanila e aumentar o risco de toxicidade.
- Estatinas: o risco de toxicidade muscular (ex.: rabdomiólise) é aumentado pela administração concomitante de amiodarona e estatinas metabolizadas pelo CYP 3A4, tais como sinvastatina, atorvastatina e lovastatina. Recomenda-se o uso de estatinas não metabolizadas pelo CYP3A4 quando administradas com amiodarona.
- Outros medicamentos metabolizados pelo CYP3A4: lidocaína, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, diidroergotamina, ergotamina e colchicina.

Efeito de outros produtos sobre ATLANSIL

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

Recomenda-se evitar inibidores do CYP 3A4 (por exemplo, suco de toranja e determinados medicamentos) durante o tratamento com amiodarona.

Alimentos: Evitar o consumo de suco de toranja.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ATLANSIL comprimidos deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

Prazo de validade: 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

Os comprimidos (100 e 200 mg) são brancos ou quase brancos, redondos, planos, com gravação A em uma das faces e sulco transversal na outra.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com quantidade suficiente de líquido, durante ou após as refeições, por via oral.

Dose de ataque: a dose de ataque usual varia de 600 a 1000 mg ao dia durante 8 a 10 dias.

Dose de manutenção: determinar a dose mínima eficaz, que pode variar de 100 a 400 mg diários. Considerando a longa meia-vida da amiodarona, o tratamento pode ser administrado em dias alternados (200 mg em dias alternados quando a posologia recomendada é de 100 mg por dia). Também tem sido adotado o esquema de “janela terapêutica”, administrando-se o medicamento durante 5 dias e instituindo intervalo de 2 dias sem medicação.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de ATLANSIL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso o paciente esqueça de administrar uma dose, ele deverá administrá-la assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, esperar por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Este medicamento não deve ser partido.

9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum ($\geq 10\%$), comum ($\geq 1 < 10\%$), incomum ($\geq 0,1 < 1\%$), raro ($\geq 0,01 < 0,1\%$), muito raro ($< 0,01\%$) e frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Reação Adversa	Frequência
Distúrbios sanguíneos e do sistema linfático	
Anemia hemolítica, anemia aplástica e trombocitopenia	Muito raro
Neutropenia, agranulocitose	Desconhecida
Distúrbios cardíacos	
Bradicardia geralmente moderada e dose dependente	Comum
Aparecimento ou piora da arritmia, seguida, às vezes, por parada cardíaca (vide item 5.Advertências e item 6.Interações Medicamentosas)	Incomum
Alterações da condução (bloqueio sinoatrial e atrio-ventricular de vários graus) (vide item 5.Advertências)	Incomum
Bradicardia acentuada ou parada sinusal em pacientes com disfunção do nódulo sinusal e/ou em pacientes idosos	Muito raro
Torsade de pointes (vide item 5.Advertências e item 6.Interações medicamentosas)	Desconhecida
Distúrbios endócrinos	
Hipotireoidismo	Comum
Hipertireoidismo, algumas vezes fatal	Comum
Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH)	Muito raro
Distúrbios oftálmicos	

Microdepósitos na córnea, geralmente limitados à área subpupilar. Eles podem ser associados com a percepção de halos coloridos, sob luz intensa ou de visão turva. Os microdepósitos na córnea consistem em depósitos de complexos lipídicos e são reversíveis algum tempo após a suspensão do tratamento	Muito comum
Neuropatia ótica/ neurite, que pode progredir para a cegueira (vide item 5.Advertências).	Muito raro
Distúrbios gastrointestinais	
Distúrbios gastrointestinais benignos (náuseas, vômitos, disgeusia) podem ocorrer em decorrência da dose de ataque e desaparecem com a redução da dose	Muito comum
Pancreatite/pancreatite aguda, boca seca, constipação	Desconhecida
Distúrbios gerais	
Granuloma, incluindo granuloma de medula óssea.	Desconhecida
Distúrbios hepato-biliares	
Aumento isolado das transaminases séricas, que são normalmente moderadas (1,5 a 3 vezes o valor normal) no início da terapia. Os níveis podem retornar ao normal com redução da dose ou mesmo espontaneamente	Muito comum
Distúrbios hepáticos agudos com aumento das transaminases séricas e/ou icterícia, incluindo insuficiência hepática, que às vezes pode ser fatal	Comum
Doença hepática crônica (pseudo hepatite alcoólica, cirrose), às vezes fatal	Muito raro
Distúrbios do sistema imunológico	
Edema angioneurótico (Edema de Quincke), reações anafiláticas/anafilactoides incluindo choque.	Desconhecida
Investigação	
Aumento do nível sérico de creatinina	Muito raro
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Diminuição do apetite	Desconhecida
Distúrbios do sistema nervoso	
Tremor extra-piramidal, pesadelos e distúrbios do sono	Comum
Neuropatia periférica sensorimotor e/ou miopatia são geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento	Incomum
Ataxia cerebelar, hipertensão intracraniana benigna (pseudo tumor cerebral), cefaleia	Muito raro
Parkinsonismo, parosmia	Desconhecida
Distúrbios psiquiátricos	
Estado confusional/delírio, alucinação	Desconhecida
Distúrbios do sistema reprodutivo	
Epididimite, disfunção erétil	Muito raro
Diminuição da libido	Desconhecida
Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino	
Toxicidade pulmonar (pneumonite alveolar/ intersticial ou fibrose, pleurite, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização) às vezes fatal (vide item 5.Advertências)	Comum
Hemorragia pulmonar	Desconhecida
Broncoespasmo em pacientes com insuficiência respiratória severa, especialmente em pacientes asmáticos. Síndrome de angústia respiratória do adulto, algumas vezes fatal, geralmente no período pós cirúrgico imediato (possível interação com elevadas concentrações de oxigênio) (vide item 5.Advertência e item 6.Interações Medicamentosas)	Muito raro
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Fotossensibilidade	Muito comum
Pigmentação grisácea ou azulada da pele no caso de utilização prolongada ou de altas doses diárias. Com a interrupção do tratamento essa pigmentação desaparece lentamente	Comum
Eritema durante o uso de radioterapia, "rash" cutâneos, normalmente inespecíficos, dermatite esfoliativa, alopecia	Muito raro
Eczema, urticária, reações cutâneas severas às vezes fatal incluindo necrólise epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson, dermatite bolhosa e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos	Desconhecida
Distúrbios vasculares	
Vasculite	Muito raro

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

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

Tratamento

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

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.1068

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca registrada

IB200614

Atendimento ao Consumidor



0800-703-0014

sac.brasil@sanofi.com



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/09/2014.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas ²³
26/06/2014	0503289/14-0	(10458) - MEDICAMENT O NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	0503289/14-0	(10458) - MEDICAMENT O NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/06/2014	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20
25/09/2014	0799400/14-1	(10451) - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	25/09/2014	0799400/14-1	(10451) - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	25/09/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAM ENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAM ENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	100 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20 200 MG COM CT BL AL PLAS INC X 20

							3. CARACTER ÍSTICAS FARMACO LÓGICAS		
							5. ADVERTÊN CIAS E PRECAUÇ ÕES		
							9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAM ENTOS		

ATLANSIL
(cloridrato de amiodarona)
Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.
Solução Injetável
150MG/3ML

Esta bula sofreu aumento de tamanho para adequação à legislação vigente da ANVISA.
Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

ATLANSIL®

cloridrato de amiodarona

APRESENTAÇÃO

Solução injetável 150 mg/3mL: embalagem com 50 ampolas de 3 mL.

USO INTRAVENOSO (IV). USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 3 mL de ATLANSIL contém 150 mg de cloridrato de amiodarona

Excipientes: álcool benzílico, polissorbato 80, água para injetáveis.

1. INDICAÇÕES

ATLANSIL é indicado para os seguintes casos:

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

Devido às propriedades farmacológicas da amiodarona, ATLANSIL está particularmente indicado quando esses distúrbios do ritmo forem capazes de agravar uma patologia clínica subjacente (insuficiência coronariana, insuficiência cardíaca).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A amiodarona tem sido utilizada para suprimir um grande número de arritmias supraventricular e ventricular no útero, em adultos e crianças incluindo AV nodal, taquicardia juncional, flutter e fibrilação atrial, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular associada com doença arterial coronária e cardiomiopatia hipertrófica.

Em geral a eficácia da amiodarona é igual ou superior aos outros agentes antiarrítmicos e pode ter alcance em 60% a 80% da maioria das taquiarritmias supraventriculares (incluindo aquelas associadas com a síndrome de Wolff-Parkinson-White) e 40% a 60% para taquiarritmias ventriculares.

Além disso, considerando o uso da amiodarona em ressuscitação cardiopulmonar, segue abaixo os resultados de eficácia:

A segurança e a eficácia da amiodarona IV em pacientes que tiveram parada cardíaca resistente a desfibrilação ventricular fora do hospital foram avaliadas em 2 estudos duplo-cegos: o estudo ARREST (uma comparação de amiodarona ao placebo) e o estudo ALIVE (uma comparação de amiodarona à lidocaína). O principal desfecho primário de ambos os estudos foi a admissão dos sobreviventes no hospital.

No estudo ARREST, 504 pacientes com parada cardíaca fora do hospital, resultante de fibrilação ventricular ou taquicardia ventricular sem pulso, resistente a 3 ou mais choques para desfibrilação e epinefrina, foram randomizados para receber 300 mg de amiodarona diluída em 20mL de solução de glicose 5% rapidamente injetada na veia periférica (246 pacientes) ou para receber placebo (258 pacientes). Dos 197 pacientes (39%) que sobreviveram para serem admitidos no hospital, a amiodarona aumentou significativamente as chances de ressuscitação e internação hospitalar: 44% no grupo recebendo amiodarona contra 34% no grupo recebendo placebo, respectivamente ($p=0,03$). Após ajuste de outros prognósticos de resultado independentes, a proporção de admissão de sobreviventes ao hospital no grupo da amiodarona quando comparada ao grupo do placebo foi 1,6 (intervalo de confiança 95%, 1,1 a 2,4; $p=0,02$).

Um número maior de pacientes no grupo recebendo amiodarona do que no grupo recebendo placebo apresentou hipotensão (59% contra 25%, $p=0,04$) ou bradicardia (41% contra 25%, $p=0,004$).

No estudo ALIVE, 347 pacientes com fibrilação ventricular resistentes a 3 tentativas de desfibrilação por choque, epinefrina e um posterior choque para desfibrilação ou com recorrência de fibrilação ventricular após desfibrilação inicialmente bem sucedida foram randomizados para receber amiodarona (5 mg/kg de peso

corpóreo estimado, diluídos em 30 mL de solução de glicose a 5%) e lidocaína semelhante ao placebo ou lidocaína (1,5 mg/kg na concentração de 10 mg/mL) e amiodarona semelhante ao placebo contendo o mesmo diluente (polissorbitato 80). Dos 347 pacientes incluídos no estudo, a amiodarona aumentou significativamente as chances de ressuscitação para a admissão hospitalar: 22,8% no grupo recebendo amiodarona (41 pacientes dos 180) e 12% no grupo recebendo lidocaína (20 pacientes de 167) [p=0,009]. Após ajuste de outros fatores que podem influenciar a probabilidade de sobrevivência, a proporção de sobreviventes para admissão hospitalar no grupo recebendo amiodarona quando comparada ao grupo recebendo lidocaína foi 2,49 (intervalo de confiança 95%, 1,28 a 4,85; p=0,007). Não houve diferenças entre os grupos de tratamento na proporção de pacientes que precisaram de tratamento para bradicardia com atropina ou tratamento pressor com dopamina ou nas proporções dos pacientes recebendo lidocaína de maneira aberta no estudo.

A proporção de pacientes nos quais ocorreu assistolia após choque para desfibrilação, após administração da droga inicial do estudo, foi significativamente maior no grupo recebendo lidocaína (28,9%) do que no grupo recebendo amiodarona (18,4%), p=0,04.

REFERÊNCIAS

Chaitman BR. Exercise stress testing. In: Braunwald E, editor. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997. p.153-176.

Estudo ARREST:

Kudenchuk PJ, Cobb LA, Copass MK, Cummins RO, Doherty AM, Fahrenbruch CE, et al. Amiodarone for resuscitation after out-of-hospital cardiac arrest due to shock-refractory ventricular fibrillation or tachycardia. N Engl J Med 1999;341:871-8.

Estudo ALIVE:

Dorian P, Cass D, Schwartz B, Cooper R, Gelaznikas R, Barr A. Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. N Engl J Med. 2002 Mar 21;346(12):884-90.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A amiodarona é um agente antiarrítmico com as seguintes propriedades:

Propriedade antiarrítmica

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

Propriedade anti-isquêmica

- diminuição do consumo de oxigênio por diminuição moderada da resistência periférica e redução da frequência cardíaca;
- propriedades antagonistas não competitivas alfa e beta-adrenérgicas;
- aumento do débito coronário por efeito direto sobre a musculatura lisa das artérias miocárdicas;
- manutenção do débito cardíaco devido a diminuição da pressão aórtica e da resistência periférica.

Propriedades farmacocinéticas

A amiodarona é metabolizada principalmente pelo CYP 3A4, e também pelo CYP 2C8.

A amiodarona e seu metabólito, desetilamiodarona, apresentam in vitro um potencial de inibir os CYP 1A1, CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 3A4, CYP 2A6, CYP 2B6 e 2C8. A amiodarona e a desetilamiodarona tem também um potencial para inibir alguns transportadores, tais como a glicoproteína-P e o transportador de cátions orgânicos - OCT2 (um estudo mostra um aumento de 1,1% na concentração de

creatinina, um substrato de OCT2). Dados in vivo descrevem interações da amiodarona sobre substratos de CYP 3A4, CYP 2C9, CYP 2D6 e P-gp.

Após injeção, a concentração de amiodarona diminui rapidamente no sangue, enquanto ocorre uma impregnação dos tecidos. A atividade atinge o máximo em cerca de 15 minutos e se esgota em 4 horas. Caso não haja nova administração, o fármaco é eliminado progressivamente. A amiodarona se acumula nos tecidos caso haja nova injeção ou administração oral.

A meia-vida da amiodarona é longa, incluindo variabilidade interpaciente considerável (20 a 100 dias). Durante os primeiros dias de tratamento com ATLANSIL o produto se acumula em quase todos os tecidos, particularmente no tecido adiposo. A eliminação ocorre após alguns dias e a concentração plasmática no estado de equilíbrio é atingida entre o período de um a alguns meses dependendo de cada paciente.

Essas características justificam o emprego de doses de ataque, que visam criar rapidamente a impregnação tissular necessária à atividade terapêutica.

A iodina é parcialmente removida da molécula e é encontrada na urina como ioduro; isto corresponde a 6 mg/24 horas quando uma dose de 200 mg de amiodarona é administrada diariamente. A parte remanescente da molécula, portanto incluindo a maior parte de iodina, é eliminada nas fezes após excreção hepática. A amiodarona é eliminada essencialmente por via biliar.

O clearance plasmático da amiodarona é baixo e a excreção renal insignificante o que permite o emprego de ATLANSIL nas posologias habituais nos pacientes com insuficiência renal.

Após a interrupção do tratamento a eliminação continua durante muitos meses. A persistência de uma atividade residual durante 10 dias a um mês deve ser levada em conta durante a condução do tratamento.

Dados de segurança pré-clínica

Em um estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos, a amiodarona causou um aumento de tumores foliculares de tireoide (adenoma e/ou carcinoma) em ambos os sexos com exposição clinicamente relevantes. Como os sinais de mutagenicidade são negativos, é proposto um mecanismo epigênico em vez de genotóxico para este tipo de indução de tumor.

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

Estes efeitos sobre a tireoide em ratos e camundongos são muito provavelmente devido a efeitos da amiodarona na síntese e/ou liberação de hormônios da glândula tireoide. A relevância destes achados é considerada baixa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ATLANSIL é contraindicado nos seguintes casos:

- bradicardia sinusal, bloqueio sino-atrial e doença do nó sinusal (risco de parada sinusal), distúrbios severos de condução atrioventricular, a menos que o paciente esteja com um marcapasso implantado;
- distúrbios de condução bi ou tri-fasciculares, a menos que o paciente tenha um marcapasso implantado ou esteja em uma unidade assistencial especial e amiodarona seja administrada mediante monitoramento;
- hipotensão arterial severa, colapso circulatório;
- a administração intravenosa é contraindicada em caso de hipotensão, insuficiência respiratória severa, miocardiopatia ou insuficiência cardíaca (possível agravamento);
- associação com medicamentos que possam induzir torsade de pointes (vide Interações Medicamentosas);
- doença tireoidiana;
- hipersensibilidade ao iodo, à amiodarona ou a quaisquer componentes da fórmula;
- gestação, exceto em circunstâncias excepcionais (vide Gravidez);
- lactação (vide Lactação).

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

A injeção intravenosa é geralmente desaconselhada devido aos riscos hemodinâmicos (hipotensão severa, colapso circulatório). Sempre que possível, utilize o medicamento por infusão intravenosa.

A injeção intravenosa deve ser realizada somente em emergência quando falharem as alternativas terapêuticas, e somente em uma unidade de terapia intensiva sob monitoramento contínuo (ECG, pressão sanguínea).

A dosagem recomendada é de aproximadamente 5 mg/kg de peso corpóreo. Exceto nos casos de fibrilação ventricular resistente à ressuscitação cardiopulmonar por choque, a amiodarona deve ser administrada por um período mínimo de 3 minutos. A injeção intravenosa não deve ser repetida antes de 15 minutos após a primeira, mesmo que tenha sido somente uma ampola (possível colapso irreversível).

Não misturar outras preparações na mesma seringa. Não injetar outras preparações na mesma linha de infusão. Caso seja necessário continuar o tratamento com amiodarona, deve-se seguir com a administração por infusão intravenosa (vide Posologia e Modo de Usar).

Distúrbios cardíacos (vide Reações Adversas)

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

Distúrbios pulmonares (vide Reações Adversas)

O aparecimento de dispneia ou tosse não produtiva pode estar relacionado à toxicidade pulmonar tal como pneumonite intersticial. Casos muito raros de pneumonite intersticial têm sido relatados com o uso intravenoso de amiodarona. Deve-se realizar raio-X de tórax, quando há suspeita de pneumonite em pacientes que desenvolveram dispneia de esforço, isolada ou associada com piora do estado geral (fadiga, perda de peso, febre). A terapia com amiodarona deve ser reavaliada visto que a pneumonite intersticial é geralmente reversível após a retirada precoce de amiodarona (sinais clínicos geralmente regredem dentro de 3 a 4 semanas, seguido por lenta melhora da função pulmonar e radiológica dentro de alguns meses), e deve ser considerado um tratamento com corticosteroides.

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

Distúrbios hepáticos (vide Reações Adversas)

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

Os sinais clínicos e biológicos de insuficiência hepática crônica decorrente do uso oral de amiodarona podem ser mínimos (hepatomegalia, aumento das transaminases em até 5 vezes os valores normais) e reversíveis após a suspensão do tratamento, contudo foram relatados casos fatais.

Reações bolhosas severas

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

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

Precauções

A amiodarona injetável só deverá ser utilizada em meio hospitalar especializado sob monitoração contínua (ECG, pressão sanguínea).

Para evitar reações no local da injeção, ATLANSIL injetável deve, sempre que possível, ser administrado através de uma via venosa central (vide Reações Adversas).

Deve-se ter cautela nos casos de hipotensão, insuficiência respiratória severa, e insuficiência cardíaca severa ou descompensada.

Anestesia (vide Interações Medicamentosas e Reações Adversas)

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

Gravidez e lactação

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

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

Populações especiais

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

Crianças: a segurança e eficácia da amiodarona em pacientes pediátricos não foram estabelecidas, portanto a sua utilização não é recomendada.

A solução injetável de amiodarona contém álcool benzílico. Existem relatos de uma síndrome respiratória (“gasping syndrome”) fatal em neonatos (crianças com menos de 1 mês de vida) após a administração de soluções que contêm este conservante. Os sintomas incluem desenvolvimento súbito de dificuldade respiratória, hipotensão, bradicardia e colapso cardiovascular.

Alterações na capacidade de dirigir e operar máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Farmacodinâmicas

• Medicamentos que induzem torsade de pointes ou prolongamento do QT

- Medicamentos que induzem torsade de pointes

As associações com medicamentos que podem induzir torsade de pointes são contraindicadas (vide Contraindicações):

- Medicamentos antiarrítmicos tais como: da Classe Ia, sotalol, bepridil;
- Medicamentos não antiarrítmicos tais como: vincamina, alguns agentes neurolépticos, cisaprida, eritromicina IV, pentamidina (quando administradas por via parenteral), uma vez que existe um aumento no risco de ocorrer torsade de pointes potencialmente letal.

- Medicamentos que causam prolongamento QT

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

Fluoroquinolonas devem ser evitadas por pacientes recebendo amiodarona.

• Medicamentos que reduzem a frequência cardíaca ou que causam distúrbios de automatismo ou condução

As associações com estes medicamentos não são recomendadas.

- Betabloqueadores e bloqueadores do canal de cálcio que reduzem a frequência cardíaca (verapamil, diltiazem), uma vez que podem ocorrer distúrbios de automatismo (bradicardia excessiva) e de condução;

- **Medicamentos que podem induzir hipocalcemia:**

As associações com os seguintes medicamentos não são recomendadas.

- Laxativos estimulantes podem levar a hipocalcemia e consequentemente, aumento do risco de torsade de pointes. Por isso, devem ser utilizados outros tipos de laxantes;

Deve-se ter cautela quando os seguintes medicamentos são utilizados em associação com ATLANSIL:

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

Deve-se prevenir o início de hipocalcemia (e corrigir a hipocalcemia); o intervalo QT deve ser monitorado e, em caso de torsade de pointes, não administrar antiarrítmicos (instituir marcapasso ventricular; pode ser administrado magnésio IV).

- **Anestesia geral (vide Precauções e Reações adversas):**

Foram relatadas complicações potencialmente severas em pacientes submetidos à anestesia geral: bradicardia (irresponsiva à atropina), hipotensão, distúrbios da condução, redução do débito cardíaco.

Foram observados casos muito raros de complicações respiratórias severas (síndrome de angústia respiratória aguda do adulto), às vezes fatais, geralmente no período pós-cirúrgico imediato. Isto pode estar relacionado com uma possível interação com altas concentrações de oxigênio.

Efeito de ATLANSIL sobre outros produtos

A amiodarona e/ou seu metabólito, a desetilamiodarona, inibem os CYP1A1, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 e a glicoproteína P e podem aumentar a exposição de seus substratos.

Devido à longa meia-vida da amiodarona, as interações podem ser observadas por vários meses após a descontinuação da amiodarona.

- **Substratos P-gp**

A amiodarona é um inibidor da P-gp. A administração concomitante com substratos da P-gp deverá resultar em aumento de suas exposições.

- Digitálicos

Pode ocorrer perturbação no automatismo (bradicardia excessiva) e na condução atrioventricular (ação sinérgica). Além disso, um aumento na concentração plasmática da digoxina é possível devido à redução do clearance de digoxina.

Devem ser monitorados os níveis de digoxina plasmática e ECG. Os pacientes devem ser observados quanto aos sinais clínicos de toxicidade digitálica. Pode ser necessário ajuste posológico do digitálico.

- Dabigatrana

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

- **Substratos do CYP 2C9**

A amiodarona aumenta as concentrações de substratos da CYP 2C9 tais como varfarina ou fenitoína através da inibição do citocromo P450 2C9.

- Varfarina

A combinação de varfarina com amiodarona pode exacerbar o efeito do anticoagulante oral, elevando o risco de sangramento. É necessário monitorar os níveis de protrombina (INR) regularmente e ajustar as doses orais do anticoagulante durante e após o tratamento com amiodarona.

- Fenitoína:

A combinação de fenitoína com amiodarona pode resultar em superdose de fenitoína, resultando em sinais neurológicos. Deve ser empregada monitoração clínica e a dose de fenitoína deve ser reduzida logo que surgirem sinais de superdose. Devem ser determinados os níveis de fenitoína plasmática.

- **Substratos do CYP 2D6**

- Flecainida:

A amiodarona aumenta as concentrações plasmáticas da flecainida, pela inibição do citocromo CYP2D6. Portanto, a dose de flecainida deve ser ajustada.

- **Substratos do CYP P450 3A4:**

Quando tais substâncias são administradas concomitantemente com amiodarona, um inibidor do CYP3A4, pode ocorrer um aumento de suas concentrações no plasma, o que poderá acarretar num possível aumento de sua toxicidade.

- Ciclosporina: a combinação com amiodarona pode aumentar os níveis plasmáticos de ciclosporina. A dose deve ser ajustada.
- Fentanila: a combinação com amiodarona pode acentuar os efeitos farmacológicos da fentanila e aumentar o risco de toxicidade.
- Estatinas: o risco de toxicidade muscular (ex.: rabdomiólise) é aumentado pela administração concomitante de amiodarona e estatinas metabolizadas pelo CYP3A4, tais como sinvastatina, atorvastatina e lovastatina. Recomenda-se o uso de estatinas não metabolizadas pelo CYP3A4 quando administradas com amiodarona.
- Outros medicamentos metabolizados pelo CYP3A4: lidocaína, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, diidroergotamina, ergotamina e colchicina.

Efeito de outros produtos sobre ATLANSIL

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

Recomenda-se evitar inibidores do CYP 3A4 (por exemplo, suco de toranja e determinados medicamentos) durante o tratamento com amiodarona.

Alimentos: evitar o consumo de suco de toranja.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ATLANSIL injetável deve ser conservado em temperatura abaixo de 25°C e protegido da luz.

Depois de aberto, ATLANSIL injetável deve ser mantido dentro da embalagem original. O produto deve ser protegido da luz e de locais quentes (temperatura entre 30-40°C).

Prazo de validade: 18 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas

ATLANSIL injetável é um líquido límpido, amarelo palha, praticamente livre de partículas em suspensão.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Devido às características farmacêuticas, não se deve utilizar concentrações inferiores a 600 mg/L. Utilizar exclusivamente solução de glicose 5% para diluição. Não misturar qualquer outro produto no líquido de infusão.

Incompatibilidades: na presença de amiodarona, equipamentos que contenham plasticizante (massa modelada acrescentada ao material plástico para obter as características necessárias) tais como DEHP (di-2-etilhexil ftalato) podem liberar o plasticizante dentro da solução de infusão. Com objetivo de minimizar a exposição do paciente ao DEHP, a diluição final de amiodarona para infusão deve ser preferencialmente administrada através de sistemas que não contenham DEHP.

- Infusão intravenosa

A **dose de ataque** usual é de 5 mg/kg em 250 mL de solução de glicose a 5%, administrados por um período de 20 minutos a 2 horas. Isto pode ser repetido de 2 a 3 vezes por um período de 24 horas. A velocidade de infusão deve ser ajustada à evolução clínica.

O efeito terapêutico aparece dentro dos primeiros minutos e então decresce progressivamente, por este motivo uma infusão contínua deve ser instituída.

Dose de manutenção: 10 a 20 mg/kg/dia (geralmente 600 a 800 mg/24 h, até 1200 mg/24 h) em 250 mL de solução de glicose a 5% durante alguns dias. O tratamento de manutenção por via oral deve ser iniciado no primeiro dia da infusão.

- Administração em bolus IV (vide Advertências)

Dose de 5mg/kg, a duração da injeção jamais deverá ser inferior a 3 minutos. A preparação não deve ser misturada com outra preparação na mesma seringa.

No caso específico de fibrilação ventricular resistente a ressuscitação cardiopulmonar por choque, a primeira dose de amiodarona 300 mg (ou 5 mg/kg) diluída em 20 mL de solução de glicose a 5% é administrada por injeção IV em bolus. Uma dose adicional de 150 mg (ou 2,5 mg/kg) IV pode ser considerada se a fibrilação ventricular persistir.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de ATLANSIL administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso o paciente esqueça de administrar uma dose, ele deverá administrá-la assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, esperar por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum ($\geq 10\%$), comum (≥ 1 e $< 10\%$), incomum ($\geq 0,1$ e $< 1\%$), raro ($\geq 0,01$ e $< 0,1\%$) e muito raro ($< 0,01\%$) e frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Reação Adversa	Frequência
Distúrbios sanguíneos e sistema linfático	
Neutropenia, agranulocitose	Desconhecida
Distúrbios cardíacos	
Bradicardia geralmente moderada	Comum
Aparecimento de piora da arritmia, seguida, às vezes, por parada cardíaca (vide Advertências e Interações Medicamentosas)	Muito raro
Bradicardia acentuada, parada sinusal que pode determinar a descontinuidade do tratamento com amiodarona, principalmente nos pacientes com disfunção do nódulo sinusal e em pacientes idosos	Muito raro
Torsade de pointes (vide Advertências e Interações Medicamentosas)	Desconhecida
Distúrbios endócrinos (vide Advertências e Precauções)	
Hipertireoidismo	Desconhecida
Síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético (SIADH)	Muito raro
Distúrbios gastrintestinais	
Náusea	Muito raro
Pancreatite/pancreatite aguda	Desconhecida
Distúrbios gerais e condições no local da administração	
Reações no local da aplicação, tais como: dor, eritema, edema, necrose, extravasamento, infiltração, inflamação, endurecimento, tromboflebite, flebite, celulite, infecção e	Comum

modificação na pigmentação	
Distúrbios hepato-biliares (vide Advertências e Precauções)	
Aumento isolado das transaminases séricas, que são normalmente moderados (1,5 a 3 vezes o valor normal) no início da terapia. Os níveis podem retornar ao normal com redução da dose ou mesmo espontaneamente	Muito raro
Distúrbios hepáticos agudos com aumento das transaminases séricas e/ou icterícia, incluindo insuficiência hepática, às vezes fatal (vide Advertências)	Muito raro
Distúrbios do sistema imunológico	
Choque anafilático	Muito raro
Edema angioneurótico (Edema de Quincke)	Desconhecida
Distúrbios músculo-esquelético e de tecido conjuntivo	
Dor nas costas	Desconhecida
Distúrbios do sistema nervoso	
Hipertensão intracraniana benigna (pseudo tumor cerebral), cefaleia	Muito raro
Distúrbios psiquiátricos	
Estado confusional/delírio, alucinação	Desconhecida
Distúrbios mamários e do sistema reprodutivo	
Diminuição da libido	Desconhecida
Distúrbios respiratórios, torácicos e no mediastino	
Pneumonite intersticial (vide Advertências), complicações respiratórias severas (síndrome de angústia respiratória aguda no adulto) às vezes fatais (vide Advertências e Interações Medicamentosas).	Muito raro
Brocoespasmo e/ou apneia em casos de deficiência respiratória severa e especialmente em pacientes asmáticos	Muito raro
Distúrbios da pele e tecidos subcutâneos	
Transpiração	Muito raro
Eczema, urticária, reações cutâneas severas às vezes fatais incluindo necrólise epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson, dermatite bolhosa e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos	Desconhecida
Distúrbios vasculares	
Queda da pressão sanguínea, geralmente moderada e transitória. Foram relatados casos de hipotensão severa ou colapso após administração de superdose ou injeção muito rápida	Comum
Rubor quente	Muito raro

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sintomas

Não há dados disponíveis sobre superdose de amiodarona intravenosa. Após superdose oral de amiodarona, foram relatados alguns casos de bradicardia sinusal, bloqueio cardíaco, taquicardia ventricular, torsade de pointes, insuficiência circulatória e disfunção hepática.

Tratamento

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

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

MS 1.1300.1068

Farm. Resp.: Silvia Regina Brollo

CRF-SP nº 9.815

Registrado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Mj. Sylvio de M. Padilha, 5200 – São Paulo – SP

CNPJ 02.685.377/0001-57

Fabricado por:

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 – Suzano – SP

CNPJ 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB310315

Atendimento ao Consumidor



0800-703-0014

sac.brasil@sanofi.com



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/04/2015.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/03/2014	0224517/14-5	(10458) - MEDICAMENT O NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2014	0224517/14-5	(10458) - MEDICAMENT O NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/03/2014	DIZERES LEGAIS	VP e VPS	150 MG SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 3 ML
25/09/2014	0799400/14-1	(10451) - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	25/09/2014	0799400/14-1	(10451) - MEDICAMENT O NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	25/09/2014	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAM ENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAM ENTO PODE ME CAUSAR?	VP e VPS	150 MG SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 3 ML

							3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS		
							5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES		
							9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS		
27/10/2014	0974935/14-7	(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	16/10/2014	0939320/14-0	(10210) – MEDICAMENTO NOVO – Redução do prazo de validade com manutenção dos cuidados de conservação	16/10/2014	7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VPS	150 MG SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 3 ML 150 MG SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 3 ML
08/01/2014	0013226/15-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO –	08/01/2014	0013226/15-8	(10451) - MEDICAMENTO NOVO –	08/01/2014	8. QUAIS OS MALES QUE ESTE	VP e VPS	150 MG SOL INJ CX 50 AMP VD INC X 3 ML

		Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12			Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12		MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		150 MG SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 3 ML
							9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS		
30/04/2015		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	30/04/2015		(10451) - MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	30/04/2015	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES / 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VPS/VP	150 MG SOL INJ CX 50 AMP VD AMB X 3 ML
							9. REAÇÕES ADVERSAS / 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO		

							PODE ME CAUSAR?		
--	--	--	--	--	--	--	--------------------	--	--