

MODELO DE TEXTO DE BULA

ATLANSIL®

cloridrato de amiodarona

Forma farmacêutica e apresentações

ATLANSIL® comprimidos de 100mg ou 200 mg: cartucho contendo 20 comprimidos

Via oral

USO ADULTO

Cada comprimido contém:

cloridrato de amiodarona	100 mg	200mg
excipientes q.s.p	1 comp.	1 comp.

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

ATLANSIL® é um produto que contém em sua fórmula o cloridrato de amiodarona. Esta substância tem a finalidade de regularizar as alterações dos batimentos cardíacos (arritmias), que podem ocorrer em alguns tipos de doença.

O efeito terapêutico de ATLANSIL® deve-se ao acúmulo do cloridrato de amiodarona nos tecidos. Por conseguinte, sua ação é esperada em torno de uma semana.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

ATLANSIL® está indicado para os seguintes casos:

- distúrbios graves do ritmo cardíaco, inclusive aqueles resistentes a outras terapêuticas (como por exemplo na Doença de Chagas);
- taquicardia ventricular documentada;
- taquicardia supraventricular documentada;
- alterações do ritmo cardíaco 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 (angina, insuficiência cardíaca).

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve utilizar ATLANSIL®, sem orientação médica e nos casos de:

- bradicardia sinusal, bloqueio sino-atrial e doença do nó sinusal (risco de parada sinusal), distúrbios graves de condução atrioventricular, a menos que o paciente esteja com um marcapasso implantado;
- desordens de condução bi ou trifasciculares, a menos que o paciente tenha um marcapasso implantado ou esteja em uma unidade assistencial especial e amiodarona seja administrada mediante monitoramento;
- hipotensão arterial grave, colapso circulatório;
- a administração intravenosa é contra-indicada em caso de hipotensão, insuficiência respiratória grave, miocardiopatia ou insuficiência cardíaca (possível agravamento);

- **associação com medicamentos que possam induzir “torsade de pointes” (ver item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS);**
- **doenças da tireóide;**
- **hipersensibilidade ao iodo ou a quaisquer componentes da fórmula;**
- **gestação, exceto em circunstâncias excepcionais;**
- **lactação.**

Este medicamento é contra-indicado na faixa etária pediátrica.

ADVERTÊNCIAS

Desordens cardíacas

A ação farmacológica de amiodarona induz alterações no ECG tais como prolongamento do intervalo QT (que reflete o prolongamento da repolarização) e eventualmente o aparecimento de onda U, o que não indica intoxicação.

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

O aparecimento de bloqueio atrioventricular (alteração eletrocardiográfica) de 2º ou 3º grau, bloqueio sino-atrial ou de bloqueio bifascicular durante o tratamento com amiodarona determina a suspensão do tratamento.

Tem sido 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. Efeitos pró-arrítmicos são mais raramente reportados com amiodarona do que com outros agentes antiarrítmicos, e geralmente ocorrem devido a interações medicamentosas ou desequilíbrio eletrolítico.

Desordens pulmonares:

Aparecimento de dispnéia ou tosse não produtiva podem estar relacionados 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 dispnéia 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 corticosteróides.

Foram observados casos muito raros de complicações respiratórias graves, às vezes fatais, geralmente imediatamente após uma cirurgia (síndrome de angústia respiratória do adulto). Isto pode estar relacionado com altas concentrações de oxigênio.

Desordens hepáticas:

Uma atenta monitorização 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 grave 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.

Sinais clínicos e biológicos de insuficiência hepática crônica devido ao 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.

Hipertireoidismo

Hipertireoidismo pode ocorrer durante e após o tratamento com amiodarona ou alguns meses após a descontinuação. Aspectos clínicos, normalmente sem importância, como a perda de peso, aparecimento de arritmia, angina e insuficiência cardíaca congestiva devem alertar o médico. O diagnóstico é sustentado por uma diminuição clara nos níveis séricos de TSH ultra-sensível. 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 tireoideana. 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 efetivas), terapia com corticosteróides, beta-bloqueadores.

Desordens neuromusculares

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.

Desordens oculares

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

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 eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.

Gravidez

A amiodarona é contra-indicada durante a gravidez em virtude de seus efeitos na glândula tireóide do feto a menos que, a critério médico, os benefícios superem os riscos ao feto.

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

Amamentação

A amiodarona é excretada no leite materno em quantidades significantes e por isso, é contra-indicada em lactantes.

INFORME AO MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS.

INFORME AO SEU MÉDICO OU CIRURGIÃO-DENTISTA SE VOCÊ ESTÁ FAZENDO USO DE ALGUM OUTRO MEDICAMENTO.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

PRECAUÇÕES

Como os efeitos adversos são geralmente dose-relacionados, deve ser administrada a dose mínima efetiva de manutenção.

Durante o tratamento com ATLANSIL[®], você deve evitar a exposição aos raios solares. Utilize medidas de proteção.

Monitoração:

Antes do início do tratamento com amiodarona, é recomendada a realização de ECG e medida de potássio sérico. Monitoração das transaminases e ECG são recomendados durante o tratamento.

Além disso, como a amiodarona pode induzir o hipotireoidismo ou hipertireoidismo, particularmente em pacientes com história de distúrbios da tireóide, monitoração clínica e biológica (TSH ultra-sensível) são recomendadas antes de iniciar tratamento com amiodarona. Essa monitoração deve ser conduzida durante o tratamento e por vários meses após a sua descontinuação. O nível sérico de TSH ultra-sensível deve ser medido quando há suspeita de disfunção da tireóide.

Em particular, no contexto da administração crônica de medicamentos antiarrítmicos, foram relatados casos de aumento na defibrilação ventricular e/ou arritmia do marca-passo ou do aparelho defibrilador cardioversor implantável, afetando potencialmente sua eficácia. Por conseguinte, verificações repetidas da função do aparelho são recomendadas antes do início e durante o tratamento com amiodarona.

Anormalidades do hormônio tireoideano:

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

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 eutireoideanos (função normal da tireóide). 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 ultra-sensível. O eutireoidismo (função normal) 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.

Pacientes idosos

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

Pacientes Pediátricos

A segurança e eficácia da amiodarona em pacientes pediátricos não foi estabelecida, portanto a sua utilização não é recomendada.

Outros grupos de risco

A amiodarona pode provocar aumento ou diminuição da atividade da tireóide, especialmente em pacientes com antecedentes pessoais ou familiares de doença tireoideana.

Anestesia

Antes da cirurgia o anestesista deve ser informado do uso de amiodarona pelo paciente.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

a) Associações que podem induzir “torsade de pointes”

- Medicamentos antiarrítmicos tais como: da Classe Ia, bepridil, sotalol;
- 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.

b) Associações não recomendadas

- Betabloqueadores e inibidores do canal de cálcio (verapamil, diltiazem), devido à possibilidade de alterações do automatismo (bradicardia excessiva) e desordens da condução;
- O uso de laxativos pode levar a hipocalcemia e conseqüentemente, aumento do risco de “torsade de pointes”. Por isso, devem ser utilizados outros tipos de laxantes;
- Fluorquinolonas devem ser evitadas por pacientes recebendo amiodarona.

c) Associações que exigem precauções especiais

Medicamentos que podem induzir hipocalcemia:

- Alguns diuréticos, sozinhos ou combinados;
- Corticosteróides sistêmicos (gluco-, mineralo-), tetracosactida;
- Anfotericina B (IV);

Deve-se prevenir o aparecimento de hipocalcemia (e corrigir a hipocalcemia);

O intervalo QT (segmento do eletrocardiograma) deve ser monitorado e, em caso de “torsade de pointes”, não administrar antiarrítmicos (instituir marcapasso; pode ser administrado magnésio IV).

Anticoagulantes orais:

A amiodarona aumenta as concentrações de varfarina através da inibição do citocromo P450 2C9. 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 regularmente e ajustar as doses orais de anticoagulante durante e após o tratamento com amiodarona.

Digitálicos:

Podem 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 pelos sinais clínicos de toxicidade digitálica. Pode ser necessário ajuste posológico do digitálico.

Fenitoína:

A amiodarona eleva as concentrações plasmáticas de fenitoína através da inibição do citocromo P450 2C9. A combinação de fenitoína com amiodarona pode, portanto, resultar em superdosagem de fenitoína, resultando em sinais neurológicos. Deve ser empregada monitoração clínica e a dosagem de fenitoína deve ser reduzida logo que surgirem sinais de superdosagem. Devem ser determinados os níveis de fenitoína plasmática.

Flecainida:

- A amiodarona aumenta as concentrações plasmáticas da flecainida, pela inibição do citocromo CYP 2D6. Portanto, a dosagem deve ser ajustada.

Substâncias metabolizadas pelo citocromo 450 3A4:

Quando tais substâncias são administradas concomitantemente com amiodarona, um inibidor do CYP 3A4, pode ocorrer um aumento de suas concentrações no plasma, o que poderá acarretar um 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 do fentanila e aumentar o risco de toxicidade.

- **Outros medicamentos metabolizados pelo CYP3A4:** lidocaína, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, diidroergotamina, sinvastatina e outras estatinas metabolizadas pelo CYP 3A4 (risco aumentado de toxicidade muscular).

- **Anestesia geral:**

Foram relatadas complicações potencialmente graves 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 graves (síndrome de angústia respiratória do adulto), às vezes fatais, geralmente imediatamente após uma cirurgia. Isto pode estar relacionado com altas concentrações de oxigênio.

Alimentos

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de alimentos na ação de ATLANSIL®.

Testes laboratoriais

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de ATLANSIL® em testes laboratoriais.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Como usar

Os comprimidos devem ser ingeridos sem mastigar, com líquido suficiente, durante ou após as refeições.

POSOLOGIA

A posologia deve ser determinada pelo seu médico. Ele levará em conta o seu peso corpóreo e o histórico de sua doença.

Dose de ataque:

O esquema posológico habitual é de 600 a 1000 mg ao dia durante 8 a 10 dias.

Dose manutenção:

Determinar a dose mínima eficaz, que pode variar de 100 a 400mg diários.

Também tem sido adotado o esquema de “janela terapêutica”, administrando-se o medicamento durante 5 dias e instituindo intervalo de 2 dias sem medicação. Em caso de recomendação de posologia baixa, pode-se administrar 200 mg em dias alternados.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE O MEDICAMENTO COM O PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

ASPECTO FÍSICO

ATLANSIL® (100 e 200 mg) é apresentado sob a forma de comprimidos redondos, planos de cor branca.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Vide item Aspecto Físico.

QUAIS AS REAÇÕES ADVERSAS QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Desordens sanguíneas e do sistema linfático (referente ao sangue e linfa: líquido encontrado nos vasos linfáticos)

- **Muito raro: anemia hemolítica, anemia aplástica e trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas podendo acarretar hemorragias).**

Desordens cardíacos

- **Comum: bradicardia (diminuição do número de batimentos cardíacos) geralmente moderada e dose dependente;**

- **Incomuns: aparecimento ou piora da arritmia (distúrbios do ritmo cardíaco), seguida, às vezes, por parada cardíaca; alterações da condução (bloqueio sino-atrial e atrioventricular de vários graus);**

- **Muito raros: bradicardia acentuada ou parada sinusal em pacientes com disfunção do nódulo sinusal e/ou em pacientes idosos (marcapasso natural responsável pelos impulsos elétricos).**

Desordens endócrinas (glandulares)

- **Comuns: hipotireoidismo (diminuição da função da glândula tireóide), hipertireoidismo (aumento da função da glândula tireóide), algumas vezes fatal.**

- **Muito raros: síndrome de secreção inapropriada do hormônio anti-diurético.**

Desordens oftálmicas (oculares):

- **Muito comuns: microdepósitos na córnea (parte transparente do olho que está na frente da íris que é a “cor do olho”), usualmente 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 raros: neuropatia ótica/ neurite, que pode progredir para a cegueira.**

Desordens gastrintestinais (do aparelho digestivo)

- **Muito comuns: Distúrbios gastrintestinais benignos (náuseas, vômitos, paladar fétido para alimentos saudáveis) podem ocorrer em decorrência da dose de ataque e desaparecem com a redução da posologia.**

Desordens hepato-biliares (do fígado e da bile)

- **Muito comum: aumento isolado das transaminases séricas (enzimas do fígado que avaliam sua função), 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;**

- **Comuns:** desordens hepáticas agudas com aumento severo das transaminases séricas e/ou icterícia (coloração amarelada da pele e do branco dos olhos), incluindo insuficiência hepática, às vezes fatal;
- **Muito raro:** doença hepática crônica (pseudo hepatite alcoólica, cirrose), às vezes fatal.

Desordens do sistema imunológico

- **Freqüência desconhecida:** edema angioneurótico (Edema de Quincke).

Investigação

- **Muito raro:** aumento do nível sérico de creatinina

Desordens do sistema nervoso

- **Comuns:** Tremor extra-piramidal, desordens do sono e pesadelos;
- **Incomuns:** neuropatia periférica (distúrbio dos nervos periféricos) e/ou miopatia são geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento.
- **Muito raros:** ataxia cerebelar (distúrbio do equilíbrio), hipertensão intracraniana (aumento da pressão intracraniana), cefaléia (dor de cabeça).

Desordens do sistema reprodutivo (de reprodução)

- **Muito raros:** epididimites (inflamação do epidídimo que são canais localizados na parte superior do testículo), impotência.

Desordens respiratórias, torácicas e no mediastino

- **Comuns:** toxicidade pulmonar (pneumonite alveolar/ intersticial ou fibrose, pleurite, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização) às vezes fatal.
- **Freqüência desconhecida:** hemorragia pulmonar;
- **Muito raros:** broncoespasmo (“chiado no peito”) em pacientes com insuficiência respiratória grave, especialmente em pacientes asmáticos. Síndrome de angústia respiratória do adulto (grave distúrbio da respiração), algumas vezes fatal, geralmente imediatamente após a cirurgia (possível interação com elevadas concentrações de oxigênio).

Desordens da pele e tecidos subcutâneos

- **Muito comum:** fotossensibilidade (sensibilidade à luz)
- **Comuns:** pigmentação grisácea (coloração acinzentada) ou azulada da pele no caso de utilização prolongada ou de altas doses diárias. Com a interrupção do tratamento essa pigmentação desaparece lentamente.
- **Muito raros:** eritema durante o uso de radioterapia, “rash” (erupções) cutâneos, normalmente inespecíficos, dermatite esfoliativa (“lesões” de pele descamativas), alopecia (queda de cabelo).

Desordens vasculares

- **Muito raros:** vasculite (processo inflamatório dos vasos).

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTE MEDICAMENTO DE UMA SÓ VEZ?

Se você tomar uma quantidade de comprimidos muito acima da recomendada, procure imediatamente atendimento médico.

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

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

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Guarde ATLANSIL[®] em sua embalagem original, protegido da luz e umidade.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

A amiodarona é um agente antiarrítmico com as seguintes propriedades:

Propriedade antiarrítmica:

- alongamento do potencial de ação da fibra cardíaca sem modificação de sua amplitude nem de sua velocidade de elevação (classe III de Vaughan Williams);
- efeito bradicardizante por diminuição do automatismo sinusal (efeito não antagonizado pela atropina);
- efeitos antiadrenérgicos não competitivos alfa e beta;
- retardo da condução sino-atrial, atrial e nodal, mais nítido quando o ritmo é mais rápido;
- nenhuma modificação na condução ao nível 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 antianginosa

- 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 por diminuição da pressão aórtica e da resistência periférica.

Outras propriedades

- mínimo efeito inotrópico negativo no miocárdio normal ou deficiente.
- ATLANSIL[®] contém em sua fórmula a amiodarona, uma molécula de trânsito lento e com marcada atividade tissular. Sua biodisponibilidade por via oral varia, segundo os indivíduos, de 30 a 80% (valor médio 50%).
- após administração única as concentrações plasmáticas máximas são atingidas em 3 a 7 horas. A atividade terapêutica é obtida em uma semana (variando de alguns dias a duas semanas). A meia-vida da amiodarona é longa, com grande variação individual (20 a 100 dias). Durante os primeiros dias de tratamento com ATLANSIL[®] o produto se acumula no organismo, particularmente no tecido adiposo. A eliminação se evidencia ao final de alguns dias e o balanço absorção/eliminação se equilibra ao longo de um período de um a alguns meses, segundo cada paciente. Essas características justificam o emprego de doses de ataque, que visam criar rapidamente a impregnação tissular necessária à atividade terapêutica. A amiodarona é eliminada essencialmente por via biliar (65 a 70%). A eliminação urinária é mínima, o que autoriza o emprego de ATLANSIL[®] nas posologias habituais nos pacientes com insuficiência renal. Após a

Propriedades farmacocinéticas

O pico de concentração plasmática ocorre de 3 a 7 horas após dose oral única. A amiodarona tem um efeito de primeira passagem mínimo o que indica uma pequena extração hepática.

O *clearance* plasmático da amiodarona é baixo e a excreção renal insignificante. A meia-vida de eliminação é de 3 a 10 dias após o fim do tratamento.

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 por cento da maioria das taquiarritmias supraventriculares (incluindo aquelas associadas com a síndrome de Wolff-Parkinson-White) e 40 a 60 por cento para taquiarritmias ventriculares.

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.

INDICAÇÕES

ATLANSIL[®] está indicado para os seguintes casos:

- distúrbios graves do ritmo cardíaco, inclusive aqueles resistentes a outras terapêuticas (como por exemplo na Doença de Chagas);
- taquicardia ventricular documentada;
- taquicardia supraventricular documentada;
- 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 (angina, insuficiência cardíaca).

CONTRA-INDICAÇÕES

ATLANSIL[®] comprimidos é contra-indicado nos seguintes casos:

- bradicardia sinusal, bloqueio sino-atrial e doença do nó sinusal (risco de parada sinusal), distúrbios graves de condução atrioventricular, a menos que o paciente esteja com um marcapasso implantado;
- desordens de condução bi ou trifasciculares, a menos que o paciente tenha um marcapasso implantado ou esteja em uma unidade assistencial especial e amiodarona seja administrada mediante monitoramento;
- hipotensão arterial grave, colapso circulatório;
- a administração intravenosa é contra-indicada em caso de hipotensão, insuficiência respiratória grave, miocardiopatia ou insuficiência cardíaca (possível agravamento);
- associação com medicamentos que possam induzir “torsade de pointes” (ver item INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS);
- doença tireoidiana;
- hipersensibilidade ao iodo ou a quaisquer componentes da fórmula;
- gestação, exceto em circunstâncias excepcionais;

- lactação.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Os comprimidos devem ser ingeridos sem mastigar, com líquido suficiente, durante ou após as refeições.

Depois de aberto, ATLANSIL® deve ser mantido em sua embalagem original, protegido da luz e umidade.

POSOLOGIA

Dose de ataque:

O esquema posológico habitual é 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 400mg diários.

Também tem sido adotado o esquema de “janela terapêutica”, administrando-se o medicamento durante 5 dias e instituindo intervalo de 2 dias sem medicação. Em caso de recomendação de posologia baixa, pode-se administrar 200 mg em dias alternados.

ADVERTÊNCIAS

Desordens cardíacas

A ação farmacológica de amiodarona induz alterações no ECG tais como prolongamento do intervalo QT (que reflete o prolongamento da repolarização) e eventualmente o aparecimento de onda U, o que não indica intoxicação.

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

O aparecimento de bloqueio atrioventricular (alteração eletrocardiográfica) de 2º ou 3º grau, bloqueio sino-atrial ou de bloqueio bifascicular durante o tratamento com amiodarona determina a suspensão do tratamento.

Tem sido 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. Efeitos pró-arrítmicos são mais raramente reportados com amiodarona do que com outros agentes antiarrítmicos, e geralmente ocorrem devido a interações medicamentosas ou desequilíbrio eletrolítico.

Desordens pulmonares

Aparecimento de dispnéia ou tosse não produtiva podem estar relacionados 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 dispnéia 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 corticosteróides.

Foram observados casos muito raros de complicações respiratórias graves, às vezes fatais, geralmente imediatamente após uma cirurgia (síndrome de angústia respiratória do adulto). Isto pode estar relacionado com altas concentrações de oxigênio.

Desordens hepáticas

Uma atenta monitorização 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 grave 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.

Sinais clínicos e biológicos de insuficiência hepática crônica devido ao 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.

Hipertireoidismo

Hipertireoidismo pode ocorrer durante e após o tratamento com amiodarona ou alguns meses após a descontinuação. Aspectos clínicos, normalmente sem importância, como a perda de peso, aparecimento de arritmia, angina e insuficiência cardíaca congestiva devem alertar o médico. O diagnóstico é sustentado por uma diminuição clara nos níveis séricos de TSH ultra-sensível. 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 tireoideana. 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 efetivas), terapia com corticosteróides, beta-bloqueadores.

Desordens neuromusculares

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.

Desordens oculares

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

Como os efeitos adversos são geralmente dose-relacionados, deve ser administrada a dose mínima efetiva de manutenção.

Durante o tratamento com ATLANSIL[®], você deve evitar a exposição aos raios solares. Utilize medidas de proteção.

Monitoração

Antes do início do tratamento com amiodarona, é recomendada a realização de ECG e medida de potássio sérico. Monitoração das transaminases e ECG são recomendados durante o tratamento.

Além disso, como a amiodarona pode induzir o hipotireoidismo ou hipertireoidismo, particularmente em pacientes com história de distúrbios da tireóide, monitoração clínica e biológica (TSH ultra-sensível) são recomendadas antes de iniciar tratamento com amiodarona. Essa monitoração deve ser conduzida durante o tratamento e por vários meses após a sua descontinuação. O nível sérico de TSH ultra-sensível deve ser medido quando há suspeita de disfunção da tireóide.

Em particular, no contexto da administração crônica de medicamentos antiarrítmicos, foram relatados casos de aumento na defibrilação ventricular e/ou arritmia do marca-passo ou do aparelho defibrilador cardioversor implantável, afetando potencialmente sua eficácia. Por conseguinte, verificações repetidas da função do aparelho são recomendadas antes do início e durante o tratamento com amiodarona.

Anormalidades do hormônio tireoideano

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 tireóide através de outros testes (T3 livre, T4 livre e TSH ultra-sensível).

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 eutireoideanos (função normal da tireóide). 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 ultra-sensível. O eutireoidismo (função normal) 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.

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 eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via indicada.

Gravidez

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

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

Categoria de risco na gravidez: categoria D (US FDA Pregnancy Category Definitions)

Lactação

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Pacientes idosos

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

Pacientes Pediátricos

A segurança e eficácia da amiodarona em pacientes pediátricos não foi estabelecida, portanto a sua utilização não é recomendada.

Outros grupos de risco

É recomendável realizar um ECG, e a medida do potássio sérico antes de iniciar o tratamento. O monitoramento das transaminases e do ECG é recomendado durante o tratamento.

A amiodarona pode provocar distúrbios da tireóide, hipertireoidismo e hipotireoidismo, sobretudo em pacientes com antecedentes pessoais ou familiares de doença tireoideana. Recomenda-se avaliação clínica e laboratorial antes e durante o tratamento com ATLANSIL[®], e por vários meses após a descontinuação. Em caso de suspeita de disfunção da tireóide, deve ser pesquisado o nível sérico de TSH ultra-sensível.

Anestesia

Antes da cirurgia o anestesista deve ser informado do uso de amiodarona pelo paciente.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

a) Associações que podem induzir “torsade de pointes”

- Medicamentos antiarrítmicos tais como: da Classe Ia, bepridil, sotalol;
- 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.

b) Associações não recomendadas

- Betabloqueadores e inibidores do canal de cálcio (verapamil, diltiazem), devido à possibilidade de alterações do automatismo (bradicardia excessiva) e desordens da condução;
- O uso de laxativos pode levar a hipocalcemia e conseqüentemente, aumento do risco de “torsade de pointes”. Por isso, devem ser utilizados outros tipos de laxantes;
- Fluorquinolonas devem ser evitadas por pacientes recebendo amiodarona.

c) Associações que exigem precauções especiais

Medicamentos que podem induzir hipocalcemia:

- Alguns diuréticos, sozinhos ou combinados;
- Corticosteróides sistêmicos (gluco-, mineralo-), tetracosactida;
- Anfotericina B (IV);

Deve-se prevenir o aparecimento de hipocalcemia (e corrigir a hipocalcemia);

O intervalo QT (segmento do eletrocardiograma) deve ser monitorado e, em caso de “torsade de pointes”, não administrar antiarrítmicos (instituir marcapasso; pode ser administrado magnésio IV).

Anticoagulantes orais:

A amiodarona aumenta as concentrações de varfarina através da inibição do citocromo P450 2C9. 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 regularmente e ajustar as doses orais de anticoagulante durante e após o tratamento com amiodarona.

Digitálicos:

Podem 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 pelos sinais clínicos de toxicidade digitálica. Pode ser necessário ajuste posológico do digitálico.

Fenitoína:

A amiodarona eleva as concentrações plasmáticas de fenitoína através da inibição do citocromo P450 2C9. A combinação de fenitoína com amiodarona pode, portanto, resultar em superdosagem de fenitoína, resultando em sinais neurológicos. Deve ser empregada monitoração clínica e a dosagem de fenitoína deve ser reduzida logo que surgirem sinais de superdosagem. Devem ser determinados os níveis de fenitoína plasmática.

Flecainida

- A amiodarona aumenta as concentrações plasmáticas da flecainida, pela inibição do citocromo CYP 2D6. Portanto, a dosagem deve ser ajustada.
- **Substâncias metabolizadas pelo citocromo 450 3A4:**
Quando tais substâncias são administradas concomitantemente com amiodarona, um inibidor do CYP 3A4, pode ocorrer um aumento de suas concentrações no plasma, o que poderá acarretar um 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 do fentanila e aumentar o risco de toxicidade.
 - **Outros medicamentos metabolizados pelo CYP3A4:** lidocaína, tacrolimus, sildenafil, midazolam, triazolam, diidroergotamina, sinvastatina e outras estatinas metabolizadas pelo CYP 3A4 (risco aumentado de toxicidade muscular).
- **Anestesia geral:**
Foram relatadas complicações potencialmente graves 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 graves (síndrome de angústia respiratória do adulto), às vezes fatais, geralmente imediatamente após uma cirurgia. Isto pode estar relacionado com altas concentrações de oxigênio.

Alimentos

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de alimentos na ação de ATLANSIL®.

Testes laboratoriais

Não há dados disponíveis até o momento sobre a interferência de ATLANSIL® em testes laboratoriais.

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 ($\geq 0,01 < 0,1\%$) e muito raro ($< 0,01\%$).

Desordens sanguíneas e do sistema linfático (referente ao sangue e linfa: líquido encontrado nos vasos linfáticos)

- **Muito raro:** anemia hemolítica, anemia aplástica e trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas podendo acarretar hemorragias).

Desordens cardíacas

- **Comum:** bradicardia (diminuição do número de batimentos cardíacos) geralmente moderada e dose dependente;

- **Incomuns:** aparecimento ou piora da arritmia (distúrbios do ritmo cardíaco), seguida, às vezes, por parada cardíaca; alterações da condução (bloqueio sino-atrial e atrio-ventricular de vários graus- **Muito raros:** bradicardia acentuada ou parada sinusal em pacientes com disfunção do nódulo sinusal e/ou em pacientes idosos (marcapasso natural responsável pelos impulsos elétricos).

Desordens endócrinas (glandulares)

- Comuns: hipotireoidismo (diminuição da função da glândula tireóide), hipertireoidismo (aumento da função da glândula tireóide), algumas vezes fatal.
- Muito raros: síndrome de secreção inapropriada do hormônio anti-diurético.

Desordens oftálmicas (oculares)

- Muito comuns: microdepósitos na córnea (parte transparente do olho que está na frente da íris que é a “cor do olho”), usualmente 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 raros: neuropatia ótica/ neurite, que pode progredir para a cegueira.

Desordens gastrintestinais (do aparelho digestivo)

- Muito comuns: Distúrbios gastrintestinais benignos (náuseas, vômitos, paladar fétido para alimentos saudáveis) podem ocorrer em decorrência da dose de ataque e desaparecem com a redução da posologia.

Desordens hepato-biliares (do fígado e da bile)

- Muito comum: aumento isolado das transaminases séricas (enzimas do fígado que avaliam sua função), 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;
- Comuns: desordens hepáticas agudas com aumento severo das transaminases séricas e/ou icterícia (coloração amarelada da pele e do branco dos olhos), incluindo insuficiência hepática, às vezes fatal;
- Muito raro: doença hepática crônica (pseudo hepatite alcoólica, cirrose), às vezes fatal.

Desordens do sistema imunológico

- Frequência desconhecida: edema angioneurótico (Edema de Quincke).

Investigação

- Muito raro: aumento do nível sérico de creatinina

Desordens do sistema nervoso

- Comuns: Tremor extra-piramidal, desordens do sono e pesadelos;
- Incomuns: neuropatia periférica (distúrbio dos nervos periféricos) e/ou miopatia são geralmente reversíveis com a descontinuação do tratamento.
- Muito raros: ataxia cerebelar (distúrbio do equilíbrio), hipertensão intracraniana (aumento da pressão intracraniana), cefaléia (dor de cabeça).

Desordens do sistema reprodutivo (de reprodução)

- Muito raros: epididimites (inflamação do epidídimo que são canais localizados na parte superior do testículo), impotência.

Desordens respiratórias, torácicas e no mediastino

- Comuns: toxicidade pulmonar (pneumonite alveolar/ intersticial ou fibrose, pleurite, bronquiolite obliterante com pneumonia em organização) às vezes fatal.
- Frequência desconhecida: hemorragia pulmonar;
- Muito raros: broncoespasmo (“chiado no peito”) em pacientes com insuficiência respiratória grave, especialmente em pacientes asmáticos. Síndrome de angústia respiratória do adulto (grave distúrbio da respiração), algumas vezes fatal, geralmente imediatamente após a cirurgia (possível interação com elevadas concentrações de oxigênio).

Desordens da pele e tecidos subcutâneos

- **Muito comum: fotossensibilidade (sensibilidade à luz)**
- **Comuns: pigmentação grisácea (coloração acinzentada) ou azulada da pele no caso de utilização prolongada ou de altas doses diárias. Com a interrupção do tratamento essa pigmentação desaparece lentamente.**
- **Muito raros: eritema durante o uso de radioterapia, “rash” (erupções) cutâneos, normalmente inespecíficos, dermatite esfoliativa (“lesões” de pele descamativas), alopecia (queda de cabelo).**

Desordens vasculares

- **Muito raros: vasculite (processo inflamatório dos vasos).**
- As reações adversas são geralmente, dose-relacionadas. Portanto, deve-se adotar na manutenção do tratamento a dose mínima eficaz, a fim de evitar ou minimizar os efeitos indesejáveis.**

SUPERDOSE

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

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

ARMAZENAGEM

ATLANSIL[®] comprimidos deve ser mantido em sua embalagem original, protegido da luz e umidade.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, fabricação e validade: VIDE RÓTULO E/OU CARTUCHO

M.S. 1.2033.0231

Farm. Resp.: Antonia A. Oliveira

CRF-SP nº 5.854

LOGOTIPO SANOFI-AVENTIS

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Av. Brasil, 22.155 – Rio de Janeiro – RJ

CNPJ 02.685.377/0019-86

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

Ou

Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papais, 413

Suzano - SP - CEP: 08613-010

C.N.P.J. 02.685.377/0008-23

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

IB100108

Atendimento ao Consumidor: 0800-703-0014
www.sanofi-aventis.com.br