

AMIOBAL[®]
(cloridrato de amiodarona)

Laboratórios Baldacci Ltda.

Comprimidos

100 mg

200 mg

AMIOBAL®

cloridrato de amiodarona

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÕES

AMIOBAL® 100 mg com 30 comprimidos.

AMIOBAL® 200 mg com 20 ou 30 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

AMIOBAL® 100 mg:

cloridrato de amiodarona (equivalente a 94,65 mg de amiodarona)100 mg.

Excipiente q.s.p.....1 comprimido.

Excipientes: ácido esteárico, amido, amidoglicolato de sódio, azul brilhante 133 laca de alumínio, dióxido de silício, lactose monoidratada e povidona.

AMIOBAL® 200 mg:

cloridrato de amiodarona (equivalente a 189,29 mg de amiodarona)200 mg.

Excipiente q.s.p.....1 comprimido.

Excipientes: ácido esteárico, amido, amidoglicolato de sódio, azul brilhante 133 laca de alumínio, dióxido de silício, lactose monoidratada e povidona.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

AMIOBAL® 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, **AMIOBAL®** 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.

Referência Bibliográfica

Connolly SJ. Evidence-Based Analysis of Amiodarone Efficacy and Safety. *Circulation*. 1999; 100: 2025-2034.

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-iscêmica

- 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 CYP3A4, e também pelo CYP2C8.

A amiodarona e seu metabólito, desetilamiodarona, apresentam *in vitro* um potencial de inibir os CYP1A1, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, CYP2A6, CYP2B6 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 CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 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 AMIOBAL® 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 **AMIOBAL**[®] 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 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

AMIOBAL[®] é contraindicado nos seguintes casos:

- hipersensibilidade conhecida ao iodo, à amiodarona ou a quaisquer componentes da fórmula;

Este medicamento é contraindicado para o uso por pacientes:

- com 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;
- que fazem uso de associação com medicamentos que possam induzir torsade de pointes (vide “Interações Medicamentosas”);
- com disfunção da tireoide;
- grávidas, exceto em circunstâncias excepcionais (vide “Advertências e Precauções – Gravidez e lactação”);
- lactantes (vide “Advertências e Precauções – Gravidez e 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 (desfibrilador).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ADVERTÊNCIAS

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 ou distúrbios eletrolíticos (vide “Interações Medicamentosas” e “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 sinoatrial ou de bloqueio bi-fascicular.

Bradicardia severa (vide “Interações Medicamentosas”)

Casos de bradicardia severa, potencialmente com risco de vida, e bloqueio cardíaco foram observados quando a amiodarona é administrada em combinação com sofosbuvir em combinação com outro antiviral de ação direta contra o vírus da hepatite C, tais como daclatasvir, simeprevir, ou ledipasvir. Portanto, a coadministração destes agentes com amiodarona não é recomendada.

Se o uso concomitante com amiodarona não puder ser evitado, recomenda-se que os pacientes sejam cuidadosamente monitorados quando se iniciar o uso de sofosbuvir em combinação com outros antivirais de ação direta. Pacientes identificados com alto risco de bradiarritmia devem ser monitorados continuamente por pelo menos 48 horas em um ambiente clínico adequado, após o início do tratamento concomitante com sofosbuvir.

Devido à meia vida longa da amiodarona, um monitoramento apropriado também deve ser realizado em pacientes que descontinuaram a amiodarona dentro dos últimos meses e que iniciarão com sofosbuvir em combinação com outros antivirais de ação direta.

Os pacientes recebendo esses medicamentos para hepatite C com amiodarona, com ou sem outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca, devem ser advertidos sobre os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e, caso ocorra, devem ser orientados a procurar imediatamente um médico.

Disfunção primária do enxerto (DPE) após transplante cardíaco:

Em estudos retrospectivos, o uso de amiodarona no receptor do transplante antes do transplante cardíaco tem sido associado a um risco aumentado de DPE.

DPE é uma complicação com risco de vida após transplante cardíaco que se apresenta como disfunção ventricular esquerda, direta ou biventricular ocorrendo nas primeiras 24 horas após a cirurgia de transplante para os quais não há causa secundária identificável (vide “Reações Adversas”). DPE grave pode ser irreversível. Para pacientes que estão na lista de espera para transplante cardíaco, deve-se considerar o uso de uma droga antiarrítmica alternativa o mais cedo possível antes do transplante.

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 regressam 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 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 “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.

Interações medicamentosas (vide “Interações Medicamentosas”)

O uso concomitante de amiodarona não é recomendado com os seguintes fármacos: betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio (verapamil, diltiazem), laxantes que podem causar hipocalcemia.

Hipertireoidismo (vide “Interações Medicamentosas” e “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 “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 “Reações Adversas”) são geralmente dose-relacionados, deve ser administrada a dose mínima efetiva de manutenção.

Durante o tratamento com **AMIOBAL**[®], os pacientes devem ser instruídos a evitar a exposição aos raios solares e utilizarem medidas de proteção (vide “Reações Adversas”).

Monitoramento (vide “Advertências” e “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 desfibrilador 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 “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.

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.

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

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 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 Precauções”) 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 hipocalemia:

As associações com os seguintes medicamentos não são recomendadas.

- Laxativos estimulantes podem levar a hipocalemia e conseqüentemente, 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 **AMIOBAL®**:

- Alguns diuréticos indutores de hipocalemia, 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 “Advertências e 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 AMIOBAL[®] 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 CYP2C9:**

A amiodarona aumenta as concentrações de substratos da CYP2C9 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 CYP2D6:**

- 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 AMIOBAL®

Os inibidores do CYP3A4 e do CYP2C8 podem ter um potencial para inibir o metabolismo da amiodarona e aumentar a sua exposição.

Recomenda-se evitar inibidores do CYP3A4 (por exemplo, suco de toranja e determinados medicamentos) durante o tratamento com amiodarona.

Outras interações medicamentosas com AMIOBAL® (vide “Advertências e Precauções”)

A administração concomitante de amiodarona com sofosbuvir em combinação com outro antiviral de ação direta sobre o vírus da Hepatite C (como daclatasvir, simeprevir ou ledipasvir) não é recomendada, pois pode levar a bradicardia sintomática grave. O mecanismo para este efeito de bradicardia é desconhecido.

Se a coadministração não puder ser evitada, o monitoramento cardíaco é recomendado (vide “Advertências e Precauções”).

Alimentos: Evitar o consumo de suco de toranja.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

AMIOBAL® comprimidos deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e da 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

AMIOBAL® 100 mg: Comprimido de cor azul, circular, plano, chanfrado, sulcado e gravado “AM 100” em uma das faces.

AMIOBAL® 200 mg: Comprimido de cor azul, circular, plano, chanfrado, sulcado e gravado “AM 200” em uma das faces.

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 cloridrato de amiodarona 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 ($\geq 0,01 < 0,1\%$) e 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	
Bradycardia geralmente moderada e dose dependente	Comum
Aparecimento ou piora da arritmia, seguida, às vezes, por parada cardíaca (vide “Advertências e Precauções” e “Interações Medicamentosas”)	Incomum
Alterações da condução (bloqueio sinoatrial e atrio-ventricular de vários graus) (vide “Advertências e Precauções”)	Incomum
Bradycardia acentuada ou parada sinusal em pacientes com disfunção do nóculo sinusal e/ou em pacientes idosos	Muito raro
Torsade de pointes (vide “Advertências e Precauções” e “Interações medicamentosas”)	Desconhecida

Lesões, envenenamento e complicações processuais	
Disfunção primária do enxerto após transplante cardíaco (vide “Advertências e Precauções”)	Desconhecida
Distúrbios endócrinos (vide “Advertências e Precauções” e “Interações medicamentosas”)	
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 óptica/neurite, que pode progredir para a cegueira (vide “Advertências e Precauções”)	Muito raro
Distúrbios gastrintestinais	
Distúrbios gastrintestinais 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 hepatobiliares (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 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
Aumento do nível sérico de creatinina	Muito raro
Distúrbios do metabolismo e nutrição	
Diminuição do apetite	Desconhecida
Distúrbios musculoesquelético e do tecido conjuntivo	
Síndrome “lupus-like”	Desconhecida
Distúrbios do sistema nervoso	
Tremor extrapiramidal, 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 mamários e do sistema reprodutivo	
Epididimites, 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 “Advertências e Precauções”)	Comum
Hemorragia pulmonar	Desconhecida

Broncoespasmo em pacientes com insuficiência respiratória severa, especialmente em pacientes asmáticos. Síndrome de angústia respiratória aguda do adulto, algumas vezes fatal, geralmente no período pós-cirúrgico imediato (possível interação com elevadas concentrações de oxigênio) (vide “Advertência e Precauções” e “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 fatais 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 pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

M.S. Nº 1.0146.0069

Farm. Resp.: Dr. Celso Kaminsk Franceschini

CRF-SP nº 24.024



Fabricado, Registrado e Embalado por:

LABORATÓRIOS BALDACCI LTDA.

Rua Pedro de Toledo, 520 - Vl. Clementino - São Paulo - SP

CNPJ 61.150.447/0001-31

Embalado por:

Tecnopharma Indústria e Comércio de Embalagens Ltda.

Rua Joaquim Severino, 17 - Jd. Cupecê - São Paulo - SP

Indústria Brasileira

SAC
0800 133 222



VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera a bula				Dados das alterações de bula		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/ VPS)	Apresentações relacionadas
25/09/2014	0800412/14-9	10457 - SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	25/09/2014	0800412/14-9	10457 - SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	25/09/2014	Adequação a bula padrão, publicada em 26/06/2014.	VP/VPS	100 MG COM X 30 200 MG COM X 30
04/11/2014	0987953/14-6	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	04/11/2014	0987953/14-6	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	04/11/2014	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?	VP	100 MG COM X 30 200 MG COM X 30
04/11/2014	0987953/14-6	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	04/11/2014	0987953/14-6	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	04/11/2014	3.Características Farmacológicas 5. Advertências e precauções 9. Reações adversas a medicamentos	VPS	100 MG COM X 30 200 MG COM X 30
19/03/2015	0243818/15-6	10756 - SIMILAR Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	19/03/2015	0243818/15-6	10756 - SIMILAR Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	19/03/2015	- Inclusão da frase de intercambialidade – RDC 58/2014 - Dizeres Legais	VP/VPS	100 MG COM X 30 200 MG COM X 30

12/11/2015	0985723/15-1	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	12/11/2015	0985723/15-1	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	12/11/2015	- 3. Quando não devo usar este medicamento? - 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? - 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? / - 5. Advertências e Precauções - 9. Reações Adversas	VP/VPS	100 MG COM X 30 200 MG COM X 30
24/03/2016	1406929/16-6	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	24/03/2016	1406929/16-6	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	24/03/2016	4. O que devo saber antes de usar este medicamento? (Interação medicamentosa) 6. Como deve usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 9. O que fazer quando uma pessoa usar uma quantidade maior do medicamento? / 6. Interações medicamentosas.	VP/VPS	100 MG COM X 30 200 MG COM X 30

21/10/2016	2414010/16-4	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	21/10/2016	2414010/16-4	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	21/10/2016	8. Quais os males que este medicamento pode me causar? 6. Como devo usar este medicamento? 2. Resultados e eficácia; 8. Posologia e modo de usar; 9. Reações adversas.	VP/VPS	100 MG COM X 30 200 MG COM X 30
31/08/2017	1853172/17-5	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	31/08/2017	1853172/17-5	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	31/08/2017	Apresentações; Composição; Dizeres legais.	VP/VPS	100 MG COM X 30 200 MG COM X 20 200 MG COM X 30
09/05/2018	0367981/18-1	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	09/05/2018	0367981/18-1	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	09/05/2018	Dizeres legais.	VP/VPS	100 MG COM X 30 200 MG COM X 20 200 MG COM X 30
12/02/2020	0441792/20-5	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	12/02/2020	0441792/20-5	10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	12/02/2020	Dizeres legais.	VP/VPS	100 MG COM X 30 200 MG COM X 20 200 MG COM X 30
05/02/2021		10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	05/02/2021		10450 - SIMILAR Notificação de Alteração de texto de bula - RDC 60/12	05/02/2021	4. O que devo saber antes de usar este medicamento 8. Quais males que este medicamento pode me causar 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas	VP/VPS	100 MG COM X 30 200 MG COM X 20 200 MG COM X 30