

ANFORICIN B[®]
anfotericina B

Pó Liófilo Injetável
50 mg

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

MODELO DE BULA PARA O
PACIENTE

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Anforicin B®

Anfotericina B

APRESENTAÇÃO E FORMA FARMACÊUTICA

Pó Liófilo Injetável

Caixa com 1 e 25 frascos-ampola com 50 mg de Pó Liófilo + Solução Diluente

VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola contém:

anfotericina B 50 mg

(Excipientes: desoxicolato de sódio, fosfato de sódio dibásico, fosfato de sódio monobásico, hidróxido de sódio e ácido clorídrico).

Diluente:

Cada ampola de 10 mL contém:

água para injetáveis q.s.p. 10,0 mL

II - INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este medicamento é indicado no tratamento de pacientes com infecções fúngicas progressivas potencialmente graves: aspergilose; blastomicose; candidíase disseminada; coccidioidomicose; criptococose; endocardite fúngica; endoftalmite candidiásica; infecções intra-abdominais, incluindo peritonites relacionadas e não relacionadas com o processo de diálise; leishmaniose mucocutânea, embora não seja uma droga de tratamento primário; meningite criptocócica; meningite fúngica de outras origens; mucormicose (ficomicose); septicemia fúngica; esporotricose disseminada; infecções fúngicas das vias urinárias; meningoencefalite amebiana primária; paracoccidioidomicose. Este fármaco não deve ser usado no tratamento de infecções fúngicas não invasivas. O Anforicin B® não tem efeito contra bactérias, rickettsias e vírus.

O produto pode ser administrado em pacientes imunocomprometidos com febre persistente e que não tiveram sucesso na resposta à terapia antibacteriana apropriada.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O Anforicin B® contém anfotericina B, um antibiótico antifúngico derivado do *Streptomyces nodosus*.

A anfotericina B inibe o crescimento e elimina os fungos, dependendo da concentração obtida nos fluidos corporais e da sensibilidade dos fungos. A anfotericina B age ligando-se à membrana celular do fungo sensível e altera a permeabilidade da membrana provocando extravasamento dos componentes intracelulares.

A anfotericina B é excretada de forma lenta pelos rins, sendo que 2 a 5% de uma dose administrada é eliminada sob a forma biologicamente ativa. Após a suspensão do tratamento a droga pode ser detectada na urina durante um período de 3 a 4 semanas, devido à eliminação lenta da droga. A excreção biliar pode representar uma importante via de eliminação. Detalhes de outras vias metabólicas não são conhecidos. Os níveis sanguíneos não são afetados por problemas renais ou hepáticos.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Contraindicações

Este medicamento é contraindicado em pacientes com insuficiência renal e em pacientes que tenham demonstrado hipersensibilidade à anfotericina B ou a algum outro componente da formulação, a menos que, na opinião do médico, a condição que requer o tratamento envolva risco de vida e seja sensível somente à terapia com anfotericina B.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Advertências

A anfotericina B pode ser o único tratamento eficaz disponível para as moléstias provocadas por fungos potencialmente fatais. Em cada caso, os prováveis benefícios em termos de sobrevida devem ser pesados contra os possíveis riscos e efeitos adversos perigosos.

Precauções

Gerais

A anfotericina B deve ser administrada somente por via intravenosa e para pacientes sob supervisão clínica rigorosa e por pessoas devidamente treinadas.

Durante o emprego intravenoso da anfotericina B, comumente, você poderá apresentar reações agudas tais como: calafrio, febre, falta de apetite, náuseas, vômitos, cefaleias, dor muscular, dor na articulação e diminuição da pressão arterial.

A infusão intravenosa rápida, em menos de 1 hora, particularmente em pacientes com insuficiência renal, deve ser evitada, pois poderá ocorrer aumento de potássio e arritmias (alteração da frequência cardíaca) (ver Como devo usar este medicamento).

Pacientes submetidos à irradiação total do corpo poderão apresentar leucoencefalopatia após a administração de anfotericina B.

Durante a terapia com anfotericina B, seu médico poderá solicitar monitorização da função renal, do fígado, eletrólitos séricos e dos componentes sanguíneos.

Testes laboratoriais

Os pacientes devem ser monitorizados quanto à concentração de:

- nitrogênio uréico no sangue (BUN);
- concentração sérica de creatinina.

Caso a dose esteja sendo aumentada, deve-se realizar estes testes em dias alternados e, posteriormente, uma vez por semana, durante o tratamento. Caso o BUN e a creatinina aumentem a concentrações clinicamente significativas, poderá ser necessário suspender a medicação até que a função renal melhore.

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade

Não foram realizados estudos para se avaliar o potencial do produto em provocar câncer, mutação ou se esta medicação afeta a fertilidade em machos e fêmeas.

Gravidez

Categoria de risco B – A anfotericina B atravessa a barreira placentária. Estudos de reprodução em animais não evidenciaram danos para o feto atribuídos à infusão intravenosa de anfotericina B. Observa-se bons resultados na utilização da anfotericina B em gestantes portadoras de infecções fúngicas sistêmicas, não sendo observados efeitos indesejáveis sobre os fetos; entretanto, o número de casos relatados é pequeno. Baseado nos estudos de reprodução em animais e pelo fato de não terem sido conduzidos estudos adequados e bem controlados com mulheres grávidas, este medicamento deverá ser empregado durante a gravidez com cuidado e somente se os prováveis benefícios a serem obtidos com a medicação prevalecerem sobre os potenciais riscos envolvidos ao feto.

Este medicamento não ser utilizada por mulheres grávidas sem orientação médica

Lactação

Devido ao fato de que muitas drogas são excretadas no leite humano e considerando-se a toxicidade potencial da anfotericina B, é prudente as mães suspenderem a lactação.

Uso Geriátrico

Não há recomendações especiais para pacientes idosos.

Uso em crianças

- ☐ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- ☐ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- ☐ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- ☐ **Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

Pacientes pediátricos com infecções fúngicas sistêmicas foram tratados sem relato de efeitos adversos incomuns.

Para o controle de infecções fúngicas é importante a prevenção da transmissão cruzada. As principais medidas que devem ser enfatizadas são: higiene das mãos, precauções de contato e limpeza do ambiente.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O Anforicin B[®] possui interações com medicações tóxicas aos rins, corticosteroides, corticotrofina, agentes cujos efeitos ou toxicidades possam ser aumentados pela hipocalcemia, flucitosina e embora não observada em todos os estudos, pacientes que receberam anfotericina B durante ou logo após transfusão de leucócitos podem apresentar reações pulmonares.

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.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Antes da reconstituição, Anforicin B[®] deve ser mantido sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C) e protegido da luz.

Após a reconstituição, as soluções concentradas (5 mg/mL) em água para injetáveis, mantém sua potência durante 24 horas em temperatura ambiente e protegidas da luz, ou por uma semana em refrigerador.

As soluções diluídas para infusão intravenosa (0,1 mg/mL ou menos) em glicose a 5% injetável devem ser utilizadas imediatamente após efetuada a diluição.

O prazo de validade é de 36 meses a partir da data de fabricação impressa na embalagem.

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

Aspectos físicos e organolépticos

Anforicin B[®] é um pó liofilizado amarelo, uniforme e isento de partículas estranhas.

Após a reconstituição com 10 mL de água para injetáveis, apresenta-se como uma solução límpida, amarela e praticamente isenta de partículas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Devido ao fato deste produto ser de uso restrito a hospitais ou ambulatorios especializados, de emprego específico e ser manipulado apenas por pessoal treinado, somente podendo ser administrado pelos mesmos.

Dosagem

Anforicin B[®] deve ser administrado por infusão intravenosa lenta, aplicando durante um período de aproximadamente 2 a 6 horas, observando-se as precauções usuais para a terapêutica intravenosa. A concentração recomendada para infusão é de 0,1 mg/mL (1 mg/10 mL).

A tolerância dos pacientes ao Anforicin B[®] é muito variada e a dose deve ser ajustada às necessidades individuais de cada paciente (p. ex.: local e intensidade da infecção, agente etiológico, etc.). Normalmente, a terapia é iniciada com uma dose diária de 0,25 mg/kg de peso corpóreo administrada por um período entre 2 a 6 horas. Apesar de não estar comprovado o prognóstico de intolerância, pode ser preferível aplicar uma dose-teste inicial (1 mg em 20 mL de solução glicosada a 5%), administrada intravenosamente por 20 a 30 minutos. A temperatura do paciente, pulso, respiração e pressão arterial devem ser anotados a cada 30 minutos durante 2 a 4 horas. Um paciente com uma infecção fúngica severa rapidamente progressiva, com boa função cardiopulmonar e que tolere a dose-teste sem uma reação grave, pode receber 0,3 mg/kg de anfotericina B intravenosamente por um período de 2 a 6 horas. Uma segunda dose menor, i.e., 5 a 10 mg, é recomendada para os pacientes com disfunção cardiopulmonar ou para os que apresentaram

reação grave à dose-teste. As doses podem ser gradualmente aumentadas em 5 a 10 mg/dia para uma dose diária final de 0,5 a 1,0 mg/kg.

Atualmente os dados disponíveis são insuficientes para definir a dose total e a duração do tratamento necessárias para a erradicação de micoses específicas (p.ex.: mucormicose). A dose ideal é desconhecida. A dose diária total pode chegar até 1,0 mg/kg de peso corpóreo ou até 1,5 mg/kg quando administrada em dias alternados, em infecções causadas por patógenos menos sensíveis.

Cuidado: em nenhuma circunstância a dose total diária deverá exceder a 1,5 mg/kg. Uma superdose de anfotericina B pode resultar em parada cardio-respiratória (ver Conduta no caso de superdosagem).

Candidíase

Em infecções disseminadas e/ou graves por Candida, as doses usuais de Anforicin B[®] variam de 0,4 a 0,6 mg/kg/dia por 4 semanas ou mais. Doses de até 1 mg/kg/dia podem ser necessárias dependendo da gravidade da infecção. O tratamento persiste até que se observe claramente uma melhora clínica, podendo haver necessidade de se administrar doses cumulativas totais de até 2 a 4 g em adultos. Doses menores (0,3 mg/kg/dia) podem ser empregadas em circunstâncias especiais, por exemplo, em casos de esofagite (causada por Candida) resistente à terapia local, ou quando a anfotericina B é usada em associação com outros agentes antifúngicos.

Criptococose

A terapia da criptococose com Anforicin B[®] em pacientes não-imunodeprimidos normalmente requer doses de 0,3 mg/kg/dia por períodos de aproximadamente 4-6 semanas ou até que as culturas semanais dêem resultados negativo durante 1 mês. Em pacientes imunodeprimidos e/ou naqueles com meningite, a anfotericina B pode ser administrada em associação com outros agentes antifúngicos por 6 semanas. Doses diárias maiores de anfotericina B podem ser necessárias em pacientes gravemente enfermos ou em pacientes em tratamento com anfotericina B isolada.

Em pacientes com meningite criptocócica e com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), podem ser necessárias doses maiores (0,7 – 0,8 mg/kg/dia) e o tratamento pode se estender por 12 semanas. Em pacientes que desenvolveram a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), cujas culturas dão resultado negativo após um ciclo padrão de tratamento, pode-se considerar uma terapia crônica supressora, por exemplo, de 1 mg/kg/semana.

Coccidioidomicose

Em coccidioidomicose primária que requer tratamento, administra-se Anforicin B[®] em doses de 1,0 até um máximo de 1,5 mg/kg/dia, com doses acumuladas de 0,5 a 2,5 g em adultos, dependendo da gravidade e do local da infecção. Na meningite coccidioidal, podem ser necessárias administrações sistêmica e intratecal, de acordo com as referências padrões (por exemplo: Stevens, D. A. – capítulo 244 do Principles and Practice of Infectious Diseases, 3 ed., Mandell, Douglas, Bennett, Churchill Livingstone, New York, 1990).

Blastomicose

Em pacientes gravemente enfermos devido à blastomicose, recomenda-se doses de 0,3 a 1 mg/kg/dia do produto, com dose acumulada de 1,5 a 2,5 g em adultos.

Histoplasmose

Em casos de histoplasmose pulmonar crônica ou disseminada, recomenda-se geralmente doses aproximadas de 0,5 a 1 mg/kg/dia, com dose acumulada de 2 a 2,5 g em adultos.

Aspergilose

A aspergilose tem sido tratada com anfotericina via I.V. por um período de até 11 meses. Doses de 0,5 a 1 mg/kg/dia ou mais e doses acumuladas de 2 a 4 g em adultos podem ser necessárias em casos de infecções graves (por exemplo, pneumonia ou fungemia).

A duração do tratamento para micoses graves pode ser de 6 a 12 semanas ou mais.

Mucormicose rinocerebral

Esta doença fulminante, geralmente ocorre em associação com cetoacidose diabética. É imperativo que a rápida recuperação do controle diabético seja realizado para que o tratamento com anfotericina B seja bem sucedido. Uma vez que a mucormicose rinocerebral geralmente segue um curso rapidamente fatal, a conduta terapêutica deve ser

necessariamente mais agressiva do que aquela usada em micoses mais indolentes e as doses de anfotericina B tipicamente variam de 0,7 a 1,5 mg/kg por dia.

Uso idosos

Não há recomendações especiais para pacientes idosos.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia do uso em pacientes pediátricos não foram estabelecidas por estudos adequados e bem controlados. Infecções fúngicas sistêmicas têm sido tratadas em pacientes pediátricos sem relato de efeitos adversos incomuns.

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.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Devido ao fato deste produto ser de uso restrito a hospitais ou ambulatorios especializados, de emprego específico e ser manipulado apenas por pessoal treinado, o item “O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento” não consta nesta bula, uma vez que estas serão fornecidas pelo médico assistente conforme necessário.

Sempre que a medicação for interrompida por um prazo superior a 7 dias, a terapia deverá ser reinstituída inicialmente com o menor nível de dose, ou seja, 0,25 mg/kg de peso, seguida de aumento gradual como está mencionado no item (Como devo usar este medicamento).

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Embora alguns pacientes possam tolerar a dose total de anfotericina B sem dificuldades, a maioria apresentam algumas intolerâncias, particularmente durante o início da terapia. Sua intolerância poderá ser minimizada pela administração de aspirina, outros antipiréticos (por ex.: acetaminofeno), anti-histamínicos ou antieméticos. A meperidina (25 a 50 mg IV) tem sido utilizada em alguns pacientes para diminuir a duração dos calafrios e da febre após a terapia com anfotericina B.

A administração intravenosa de doses baixas de corticosteroides adrenais, imediatamente antes ou durante a infusão de anfotericina B, pode ajudar a diminuir as reações febris. A corticoterapia deverá ser mantida ao mínimo (ver Interações medicamentosas).

A adição de heparina (1000 unidades por infusão), a mudança do local de aplicação, o uso de agulha pediátrica (scalp) e o esquema de dias alternados podem diminuir a incidência de tromboflebite. O extravasamento pode causar irritação química.

As reações adversas observadas são:

Gerais: as reações de hipersensibilidade incluem anafilaxia, trombocitopenia, eritema, dores generalizadas e convulsões. Entre os efeitos tóxicos e irritantes estão febre (às vezes acompanhada de calafrios que ocorrem habitualmente 15 a 20 minutos após o início do tratamento); mal-estar, perda de peso e rubor.

Dermatológicas: erupção cutânea, particularmente a maculopapular, prurido. Raríssimos relatos da *Síndrome de Stevens-Johnson*.

Gastrointestinais: anorexia, náusea, vômitos, diarreia, dispepsia e dor epigástrica espasmódica. Reações menos comuns: anormalidades nos testes da função hepática, icterícia, insuficiência hepática aguda, gastroenterite hemorrágica, melena.

Hematológicas: anemia normocrômica e normocítica.

Locais: dor no local da aplicação intravenosa, com ou sem flebite, ou tromboflebite. Reações menos comuns: agranulocitose, alterações da coagulação, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, leucocitose.

Cardiovasculares: parada cardíaca, arritmias, incluindo fibrilação ventricular, insuficiência cardíaca, hipertensão, hipotensão, choque.

Pulmonares: dispneia, broncoespasmo, edema pulmonar não-cardíaco, pneumonite hipersensitiva.

Músculo-esquelético: dor generalizada, incluindo dores musculares e articulares.

Neurológicas: enxaqueca. Reações menos comuns: convulsões, perda de audição, zumbido, vertigem transitória, visão turva ou diplopia, neuropatia periférica, encefalopatia (ver Advertências), outros sintomas neurológicos.

Renais: diminuição e anormalidades da função renal, incluindo: azotemia, aumento da creatinina sérica, hipocalemia, hipostenúria, acidose tubular renal e nefrocalcinose, geralmente reversíveis com a interrupção da terapia. Reações menos comuns: hipomagnesemia, hipercalemia, insuficiência renal aguda, anúria, oligúria. Entretanto danos de caráter permanente ocorrem com frequência, especialmente nos pacientes recebendo grandes quantidades cumulativas (acima de 5 g) de anfotericina B. Terapia concomitante com diuréticos pode representar fator de pré-disposição ao comprometimento renal, ao passo que a repleção ou a suplementação de sódio podem reduzir a ocorrência de nefrotoxicidade.

Alérgicas: reações anafilactoides ou outras reações alérgicas.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações inadequadas pelo uso do medicamento . Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação em Vigilância de Sanitária–NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Conduta em caso de superdosagem

A superdose do Anfotericina B[®] pode provocar problemas renais e distúrbios eletrolíticos, podendo resultar em parada cardio-respiratória. Se houver suspeita de superdose, descontinuar a terapia e monitorizar o estado clínico do paciente (funções cardio-respiratória, renal e hepática, condição hematológica, eletrólitos séricos) e administrar terapia de suporte conforme necessário. A anfotericina B não é hemodialisável. Antes da reinstituição da terapia, o estado do paciente deve estar estabilizado (incluindo-se correção das deficiências eletrolíticas, etc.).

Para evitar a superdose, não exceder a dose diária de 1,5 mg/kg.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Nº do lote, data de fabricação e prazo de validade: vide rótulo/caixa

Registro M.S.: 1.0298.0229

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo – CRF-SP N.º 10.446

Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 30/06/2014.



Anexo B

Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data do expediente</i>	<i>Número do Expediente</i>	<i>Assunto</i>	<i>Data de aprovação</i>	<i>Itens de bula</i>	<i>Versões (VP / VPS)</i>	<i>Apresentações relacionadas</i>
30/06/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Anforicin B [®])	30/06/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Anforicin B [®])	30/06/2014	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09.	VP e VPS	Pó Liófilo Injetável 50 mg Caixa com 1 e 25 frascos-ampola com 50 mg de Pó Liófilo + Solução Diluente.