



**ABELCET<sup>®</sup>**

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

Suspensão Injetável

Complexo Lipídico de anfotericina B 5 mg/ml

# **ABELCET<sup>®</sup>**

Complexo Lipídico de anfotericina B

## **APRESENTAÇÕES**

ABELCET<sup>®</sup> (Complexo Lipídico de anfotericina B 5 mg/ml), suspensão opaca, estéril, apirogênica, para infusão endovenosa.

Embalagens unitárias com frascos de vidro com 10 ou 20 ml de suspensão, para uso único, acompanhados de agulhas com filtro de 5µ.

## **USO ENDOVENOSO**

### **USO ADULTO e PEDIÁTRICO**

## **COMPOSIÇÃO**

Cada ml da suspensão contém:

Anfotericina B .....5 mg

Veículo.....q.s.p. ....1 ml

Veículo: L- $\alpha$ -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), L- $\alpha$ -dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), cloreto de sódio e água para injeção.

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

ABELCET<sup>®</sup> é destinado ao tratamento das infecções fúngicas sistêmicas e/ou profundas causadas por fungos sensíveis à anfotericina B. ABELCET<sup>®</sup> é indicado para o tratamento de infecções fúngicas do SNC. ABELCET<sup>®</sup> é indicado para o tratamento de infecções fúngicas invasivas em pacientes imunocomprometidos, como por exemplo, na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e na imunossupressão de pacientes oncológicos. Estudos mostram o emprego de ABELCET<sup>®</sup> no tratamento empírico de pacientes neutropênicos com febre de origem obscura.

ABELCET<sup>®</sup> é indicado para pacientes adultos e pediátricos refratários e/ou intolerantes à terapia com anfotericina B convencional, mesmo quando a nefrotoxicidade é o fator limitante.

Dentre as várias infecções que apresentaram sucesso terapêutico com ABELCET<sup>®</sup>, destacam-se: aspergilose invasiva, candidíase disseminada, zigomicose, fusariose, criptococose, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose, histoplasmose e blastomicose.

ABELCET<sup>®</sup> também está indicado no tratamento da leishmaniose cutânea e visceral, nas formas avançadas da doença em adultos e crianças.

## 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

### Descrição dos Estudos Clínicos

Duzentos e oitenta e dois pacientes refratários ou intolerantes à anfotericina B convencional, ou para os quais esta droga mostrou-se nefrotóxica, portadores de aspergiloses (n=111), candidíases (n= 87), zigomicoses (n= 25), criptococoses (n= 16), fusarioses (n= 11) e outras infecções fúngicas, foram tratados com ABELCET<sup>®</sup> em três estudos abertos. Os resultados destes estudos demonstraram a efetividade de ABELCET<sup>®</sup> no tratamento de infecções fúngicas invasivas.

### Efeitos sobre a função renal

Pacientes com aspergilose que iniciaram o tratamento de ABELCET<sup>®</sup> com níveis de creatinina sérica acima de 2,5 mg/dl, apresentam queda do nível deste parâmetro durante o tratamento; em um estudo retrospectivo de controle, os níveis de creatinina sérica apresentaram-se também mais baixos durante o tratamento com ABELCET<sup>®</sup>, quando comparados com aqueles dos pacientes tratados com anfotericina B convencional (Figura 1).

Figura 1: Alterações na creatinina sérica média ao longo do tempo.

Pacientes com aspergilose e creatinina sérica > 2,5 mg/dl na condição basal

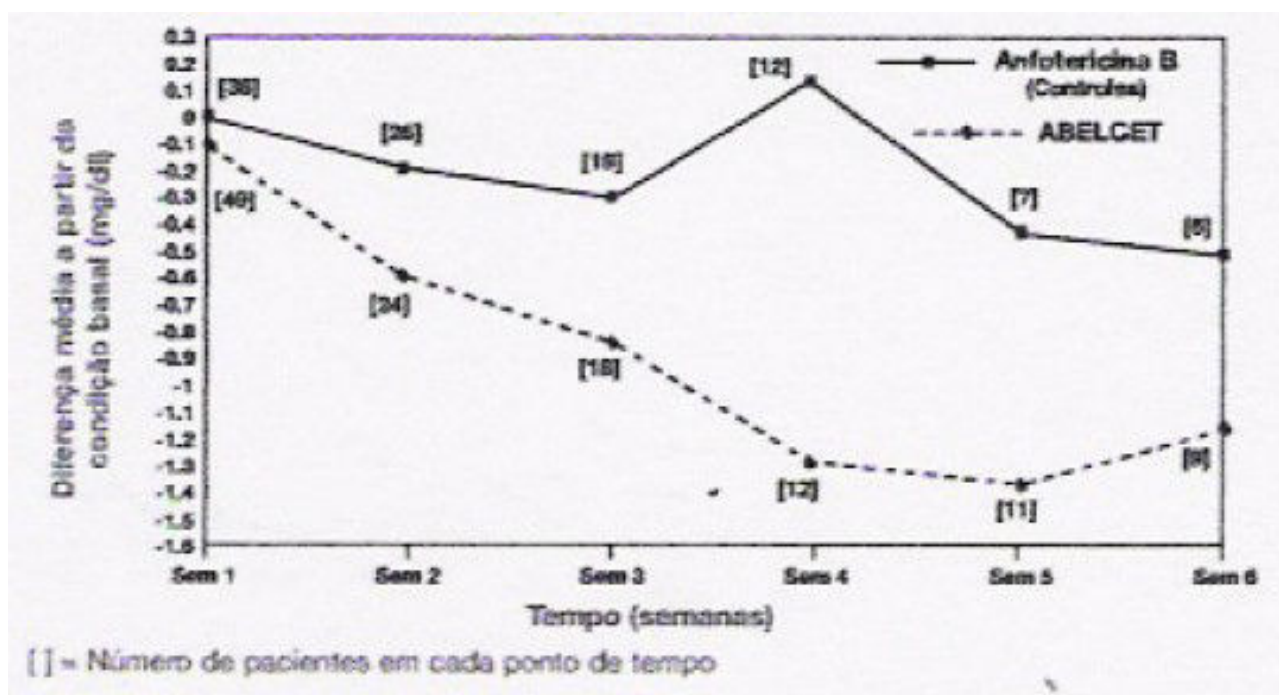
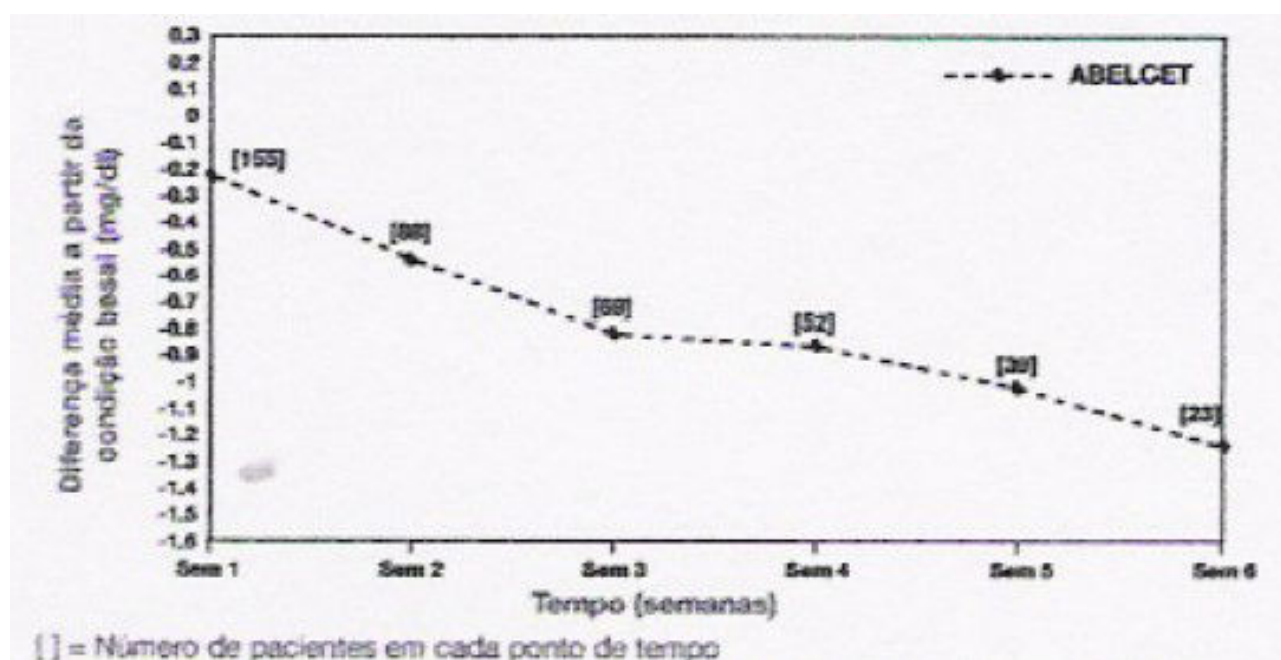


Figura 2: Alterações na creatinina sérica média ao longo do tempo.

Pacientes com infecções fúngicas e creatinina sérica >2,5 mg/dl na condição basal



Nota: Estas curvas não representam a evolução clínica de um dado paciente e sim a de um coorte de pacientes em estudo aberto.

Em um estudo randomizado com ABELCET<sup>®</sup> no tratamento de candidíases invasivas em pacientes com função renal normal ao início do estudo, a incidência de nefrotoxicidade foi significativamente menor com ABELCET<sup>®</sup>, na dose de 5 mg/Kg/dia, do que com anfotericina B convencional na dose de 0,7 mg/Kg/dia.

A despeito de, geralmente, observar-se menor nefrotoxicidade de ABELCET<sup>®</sup> na dose de 3,0 a 5,0 mg/Kg/dia, comparando-se com a terapia com anfotericina B convencional na dose de 0,6-1,0 mg/Kg/dia, pode, ainda assim, verificar-se toxicidade renal com aquela dose de ABELCET<sup>®</sup>. A toxicidade renal de doses maiores que 5,0 mg/Kg/dia de ABELCET<sup>®</sup> não foi, formalmente estudada.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ABELCET<sup>®</sup> é uma suspensão estéril, apirrogênica, para infusão intravenosa, consistindo de anfotericina B complexada com dois fosfolipídios em uma razão molar droga/lipídio de 1:1. Os dois fosfolipídios, L- $\alpha$ -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) e L- $\alpha$ -dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), estão presentes em uma razão molar de 7:3. ABELCET<sup>®</sup> é uma suspensão amarela e opaca, com um

pH entre 5-7.

### Nota

A encapsulação lipossomal ou a incorporação em um complexo lipídico pode afetar substancialmente as propriedades funcionais da droga em comparação às da droga não encapsulada ou não complexada a lipídios. Adicionalmente, produtos lipossomais ou lipídio-complexados diferentes, com um ingrediente ativo comum, podem diferir na composição química e forma física do componente lipídico; tais diferenças podem afetar as propriedades funcionais destes produtos. A anfotericina B, um polieno, é um antibiótico antifúngico produzido por uma cepa de *Streptomyces nodosus*.

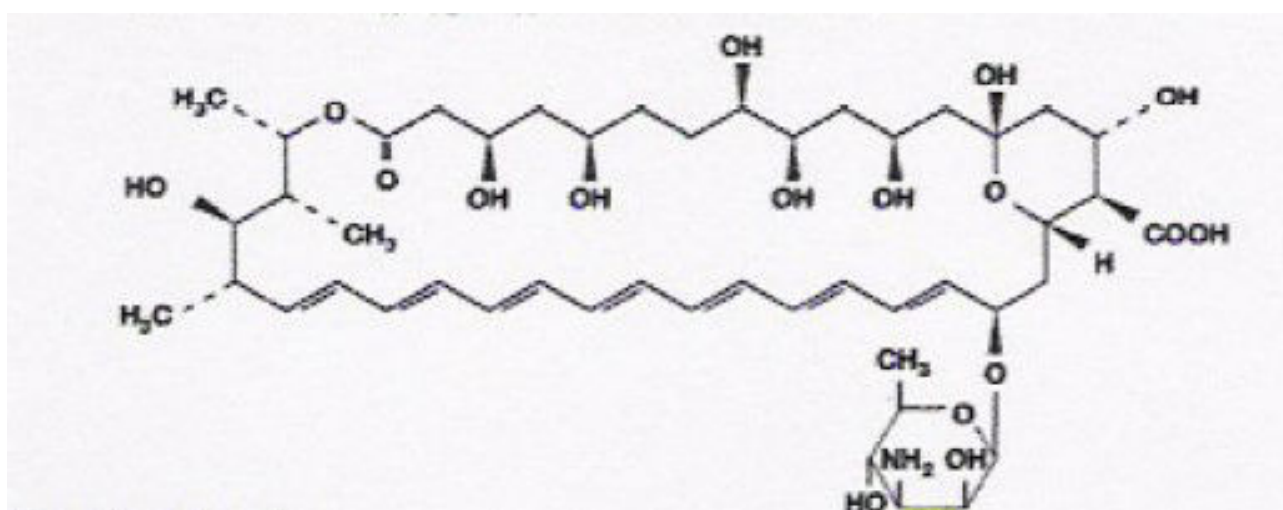
É quimicamente designado como:

[1R-

(1R\*,3S\*,5R\*,6R\*,9R\*,11R\*,15S\*,16R\*,17R\*,18S\*,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R\*,35S\*,36R\*,37S\*)]-33-[(3-Amino-3,6-dideoxi-b-D-manopirasonil)oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahidroxi-15,16,18-trimetil-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaeno-36-ácido carboxílico.

Ela tem um peso molecular de 924.09 e sua fórmula molecular é C<sub>47</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>17</sub>.

Sua fórmula estrutural é:



### Propriedades farmacodinâmicas

#### Mecanismo de Ação:

O componente ativo de ABELCET<sup>®</sup>, anfotericina B, atua por ligação a esteróides da membrana celular de fungos suscetíveis, resultando em uma alteração da permeabilidade da membrana. As membranas celulares dos mamíferos também contêm esteróides, acreditando-se que os danos às células humanas ocorrem por intermédio do mesmo mecanismo de ação.

### Atividade in vitro e in vivo

ABELCET® mostrou, in vitro, atividade contra *Aspergillus sp.* (n=3) e *Candida sp.* (n=10), com CIMs geralmente < 1 mg/ml. Dependendo das espécies e cepas de *Aspergillus* e *Cândida* testadas, foram reportadas diferenças significativas, in vitro, na suscetibilidade à anfotericina B (CIMs variando de 0,1 a > 10 mg/ml). Entretanto, não foram estabelecidas técnicas padronizadas para testes de suscetibilidade de agentes antifúngicos, e os resultados dos estudos de suscetibilidade necessariamente não se correlacionam com os resultados clínicos.

ABELCET® é ativo, nos modelos animais, contra *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *C. guilliermondii*, *C. stellatoideae* e *C. tropicalis*, *Cryptococcus sp.*, *Coccidioidomyces sp.*, *Histoplasma sp.* e *Blastomyces sp.*, nos quais os objetivos foram a eliminação dos microorganismos do(s) órgão(s) alvo(s) e/ou o aumento da sobrevida dos animais infectados.

### Propriedades Farmacocinéticas

O ensaio usado para dosar a anfotericina B no sangue após a administração de ABELCET® não distingue a anfotericina B complexada com fosfolipídios, de ABELCET®, da anfotericina B não complexada. A farmacocinética da anfotericina B após a administração de ABELCET® é não-linear. O volume de distribuição e o clearance do sangue aumentam com o aumento da dose de ABELCET®, acarretando aumentos não proporcionais das concentrações sanguíneas de anfotericina B na faixa de doses de 0.6 – 5.0 mg/Kg/dia. Os parâmetros farmacocinéticos da anfotericina B no sangue total após a administração de ABELCET® e desoxicolato de anfotericina B são:

<b>Parâmetros farmacocinéticos da anfotericina B no sangue total em pacientes aos quais se administraram doses múltiplas de ABELCET® ou desoxicolato de anfotericina B</b>		
Parâmetro farmacocinético	ABELCET® 5,0 mg/Kg/dia por 5-7 dias Média ± SD	anfotericina 0.6 mg/Kg/dia por 42 dias <sup>a</sup> Média ± SD
Concentração máxima (µg/ml)	1.7 ± 0.8 (n=10) <sup>b</sup>	1.1 ± 0.2 (n=5)
Concentração ao final do intervalo entre as doses (µg/ml)	0.6 ± 0.3 (n=10) <sup>b</sup>	0.4 ± 0.2 (n=5)
Área sob a curva concentração sanguínea/tempo		

<b>Parâmetros farmacocinéticos da anfotericina B no sangue total em pacientes aos quais se administraram doses múltiplas de ABELCET® ou desoxicolato de anfotericina B</b>		
(AUC <sub>0-24h</sub> ) (µg*h/ml)	14 ± 7 (n=14) <sup>b,c</sup>	17.1 ± 5 (n=5)
Clearance (ml/h*Kg)	436 ± 188.5 (n= 14) <sup>b,c</sup>	38 ± 15 (n= 5)
Volume de distribuição aparente (Vd <sub>area</sub> ) (l/Kg)	131 ± 57.7 (n= 8) <sup>c</sup>	5 ± 2.8 (n= 5)
Meia vida de eliminação final (h)	173.4 ± 78 (n= 8) <sup>c</sup>	91.1 ± 40.9 (n= 5)
Quantidade excretada na urina nas 24 horas após a última dose (% da dose) <sup>d</sup>	0.9 ± 0.4 (n= 8) <sup>c</sup>	9.6 ± 2.5 (n= 8)

<sup>a</sup>Dados de pacientes com leishmaniose mucocutânea. Velocidade de infusão de 0.25 mg/Kg/h.

<sup>b</sup>Dados de estudos em pacientes com câncer citologicamente comprovado sendo tratados com quimioterapia ou pacientes neutropênicos com infecção fúngica presumida ou comprovada. Velocidade de infusão de 2.5 mg/Kg/h.

<sup>c</sup>Dados de pacientes com leishmaniose mucocutânea. Velocidade de infusão de 4 mg/Kg/h.

<sup>d</sup>Porcentagem da dose excretada em 24 horas após a última dose.

O grande volume de distribuição e o alto clearance sanguíneo da anfotericina B após administração de ABELCET® provavelmente refletem captação pelos tecidos. A longa meia-vida de eliminação final provavelmente reflete uma lenta redistribuição para os tecidos. Embora a anfotericina B seja excretada lentamente, existe uma pequena acumulação no sangue após doses repetidas. A AUC da anfotericina B aumentou aproximadamente 34% a partir do dia 1 após a administração de ABELCET®, na dose de 5 mg/Kg/dia durante 7 dias. Os efeitos do gênero ou da raça sobre a farmacocinética de ABELCET® não foram estudados.

As concentrações tissulares de anfotericina B foram obtidas da autópsia de um paciente submetido a transplante cardíaco que recebeu três doses de ABELCET® de 5.3 mg/Kg/dia.

<b>Concentração nos tecidos humanos</b>	
<b>Órgão</b>	<b>anfotericina B Concentração tissular (µg/g)</b>
Baço	290

<i>Concentração nos tecidos humanos</i>	
Pulmão	222
Fígado	196
Nódulos Linfáticos	7.6
Rim	6.9
Coração	5
Cérebro	1.6

Este padrão de distribuição é consistente com aquele observado em estudos pré-clínicos em cães, nos quais as maiores concentrações de anfotericina B, após administração de ABELCET<sup>®</sup> foram observadas no fígado, baço e pulmão; entretanto, desconhece-se a relação entre as concentrações tissulares de anfotericina B, quando administrada como ABELCET<sup>®</sup>, e sua atividade biológica.

### **Populações Especiais**

**Insuficiência hepática:** o efeito da insuficiência hepática sobre a disponibilidade de ABELCET<sup>®</sup> não é conhecido, porém observa-se em estudo que mesmo quando há comprometimento hepático por infecção fúngica invasiva, as enzimas hepáticas se mantiveram inalteradas na vigência do tratamento e a concentração de ABELCET<sup>®</sup> no fígado permaneceu alta.

**Insuficiência renal:** Estudos demonstram a segurança de ABELCET<sup>®</sup> em pacientes com insuficiência renal, e mesmo em pacientes com tendência à disfunção renal. A dose ideal não foi estabelecida, mesmo assim, os estudos relatam que não existe dose limite para a nefrotoxicidade, mesmo sendo essa dose maior que 5 mg/kg/dia. Conclui-se ainda que os níveis séricos de creatinina devem ser monitorados durante o tratamento.

Sendo ABELCET<sup>®</sup> uma droga potencialmente nefrotóxica, deve ser feito um monitoramento da função renal antes de iniciar o tratamento em pacientes com doença renal pré-existente ou que já tiveram insuficiência renal e, regularmente, durante a terapia.

ABELCET<sup>®</sup> pode ser administrado em pacientes durante a diálise renal ou hemofiltração.

Níveis de Potássio e Magnésio séricos devem ser monitorados regularmente.

Hemodiálise ou diálise peritoneal não aumentam visivelmente a taxa de eliminação da Anfotericina B.

**Pacientes idosos:** a farmacocinética e a farmacodinâmica em pacientes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) não foram estudadas, entretanto infecções fúngicas sistêmicas têm sido tratadas em pacientes idosos



( $\geq 65$  anos de idade) em doses comparáveis à dose recomendada para o peso corporal.

**Pacientes pediátricos:** Estudos em pacientes pediátricos indicam que a eficácia do tratamento foi mantida tanto nas doses mínimas como nas doses máximas. Além disso, a toxicidade foi diminuída nas doses menores.

ABELCET<sup>®</sup> foi estudado em neonatos e foi constatado que o medicamento é seguro e eficaz no tratamento nesta faixa etária com candidíase invasiva na dosagem de 2,5mg/kg/dia à 5 mg/kg/dia. Os resultados deste estudo indicaram que não há diferença na disposição de ABELCET<sup>®</sup> em neonatos e grupos de outras idades.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

ABELCET<sup>®</sup> é contraindicado em pacientes que tenham demonstrado hipersensibilidade à anfotericina B ou a qualquer outro componente da formulação.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**ABELCET<sup>®</sup> é um medicamento classificado na categoria de risco C na gravidez.**

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Têm sido informados casos de anafilaxia com desoxicolato de anfotericina B e outros produtos que contém anfotericina B. Com ABELCET<sup>®</sup>, a taxa de incidência de anafilaxia informada é  $< 1\%$ . Caso ocorra dificuldade respiratória grave, a infusão deve ser suspensa imediatamente; o paciente não deve receber outras infusões de ABELCET<sup>®</sup>.

##### *Gerais*

Assim como com qualquer produto que contenha anfotericina B, a administração inicial de ABELCET<sup>®</sup> deve ser realizada sob observação clínica estreita por profissionais com treinamento adequado.

Reações relacionadas à infusão (como calafrios e febre) foram registradas durante a administração de ABELCET<sup>®</sup>, na forma aguda, ocorrendo de 1 a 2 horas após o início da infusão intravenosa e na forma leve a moderada, principalmente nos primeiros 2 dias de administração. Estas reações, normalmente, diminuem após poucos dias de tratamento e devem ser consideradas medidas cautelares de prevenção ou tratamento destas reações, para pacientes que recebem a terapia do ABELCET<sup>®</sup>. Tratamentos com doses diárias de ácido acetilsalicílico, antipiréticos, anti-histamínicos e antieméticos têm sido relatados como bem sucedidos na prevenção ou tratamento destas reações.

A infusão raramente tem sido associada a hipotensão, broncoespasmo, arritmias cardíacas e choque.

### *Exames Laboratoriais*

Os valores da creatinina sérica devem ser monitorados a intervalos freqüentes durante a terapia com ABELCET<sup>®</sup> (vide Reações Adversas). É também recomendável o monitoramento regular da função hepática, eletrólitos séricos (particularmente magnésio e potássio) e hemograma completo.

### *Carcinogênese, mutagênese e redução da fertilidade*

Não foram realizados estudos de longo prazo, em animais, para avaliar o potencial carcinogênico de ABELCET<sup>®</sup>. Para acessar o potencial mutagênico de ABELCET<sup>®</sup>, foram conduzidos os seguintes estudos in vitro (com e sem ativação metabólica) e in vivo: ensaio de mutação reversa bacteriana, ensaio de mutação de progressão do linfoma em camundongo, ensaio de aberração cromossômica em células CHO e ensaio in vivo de micronúcleos em camundongo. ABELCET<sup>®</sup> não apresentou efeitos mutagênicos em quaisquer dos ensaios. Os estudos demonstraram que ABELCET<sup>®</sup> não teve qualquer impacto sobre a fertilidade dos ratos machos e fêmeas, em doses até 0,32 vezes a dose humana recomendada (com base no parâmetro área de superfície corporal).

### *Gravidez*

Estudos sobre a reprodução em ratos e coelhos, com doses até 0,64 vezes a dose humana, não revelaram danos aos fetos. Uma vez que os estudos sobre a reprodução, em animais, não são sempre preditivos da resposta humana e como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, ABELCET<sup>®</sup> somente deve ser utilizado durante a gravidez após conclusão de que a droga é realmente importante para a paciente.

### *Amamentação*

Não se sabe se ABELCET<sup>®</sup> é excretado no leite materno. Como muitas drogas são excretadas no leite humano e tendo em vista o potencial de reações adversas sérias, devidas a ABELCET<sup>®</sup>, em lactentes alimentados ao seio, deve-se decidir entre a suspensão da amamentação ou o uso da droga, levando em conta a importância da droga para a mãe.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

**ABELCET<sup>®</sup> é um medicamento classificado na categoria de risco C na gravidez.**

### **Uso em idosos, crianças e outros grupos de risco**

#### **Pacientes Idosos**

Quarenta e nove pacientes idosos, com idade acima de 65 anos, foram tratados com ABELCET<sup>®</sup> na dose de 5 mg/Kg/dia, em dois estudos abertos e em um estudo de grupo único, prospectivo e menor. Nenhum evento adverso grave inesperado foi relatado.

## **Uso pediátrico**

Cento e onze crianças (2 foram recrutadas duas vezes e contadas como pacientes separados), com idades de 16 anos ou menos, onze das quais tinham menos de 1 ano, foram tratadas com ABELCET<sup>®</sup>, na dose de 5 mg/Kg/dia, em dois estudos abertos e em um pequeno estudo prospectivo de ramo único. Em um estudo monocêntrico, 5 crianças com candidíase hepatoesplênica foram tratadas eficazmente com 2,5 mg/Kg/dia de ABELCET<sup>®</sup>.

Não foram reportados efeitos adversos sérios inesperados.

ABELCET<sup>®</sup> foi estudado em neonatos e foi constatado que o medicamento é seguro e eficaz no tratamento nesta faixa etária com candidíase invasiva na dosagem de 2,5mg/kg/dia a 5 mg/kg/dia. Os resultados deste estudo indicaram que não há diferença na disposição de ABELCET<sup>®</sup> em neonatos e grupos de outras idades.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram conduzidos estudos formais de interação de ABELCET<sup>®</sup> com outras drogas. Entretanto, quando administradas concomitantemente, as drogas mencionadas em seguida são conhecidas por interagir com a anfotericina B, podendo assim, interagir com ABELCET<sup>®</sup>:

### **Interações medicamento-medicamento**

#### *Agentes antineoplásicos*

O uso simultâneo de agentes antineoplásicos e anfotericina B pode aumentar o potencial para toxicidade renal, broncoespasmo e hipotensão. Deve-se ter muito cuidado quando da administração concomitante de agentes antineoplásicos e ABELCET<sup>®</sup>.

#### *Corticoesteróides e corticotropina (ACTH)*

O uso concomitante de corticoesteróides ou corticotropina com anfotericina B pode potencializar a hipocalcemia, que pode predispor o paciente à disfunção cardíaca; se usados concomitantemente com ABELCET<sup>®</sup>, os eletrólitos séricos e a função cardíaca devem ser estreitamente monitorados.

#### *Ciclosporina A*

Dados de um estudo prospectivo do uso profilático de ABELCET<sup>®</sup> em 22 pacientes submetidos a transplante de medula óssea sugeriram que a instituição simultânea de Ciclosporina A e ABELCET<sup>®</sup>, nos dias posteriores à cirurgia, pode estar associada com nefrotoxicidade aumentada.

#### *Glicosídeos digitálicos*

O uso concomitante de anfotericina B pode induzir hipocalcemia e potencializar a toxicidade digitálica. Quando administrados concomitantemente com ABELCET<sup>®</sup>, os níveis séricos de potássio devem ser estreitamente monitorados.

### *Flucitosina*

O uso concomitante de flucitosina com preparações contendo anfotericina B pode aumentar a toxicidade da flucitosina por uma possível elevação da sua captação celular e/ou comprometimento da sua excreção renal. Deve-se ter cautela na administração concomitante da flucitosina com ABELCET<sup>®</sup>.

### *Imidazóis (cetoconazol, miconazol, clotrimazol, fluconazol, etc)*

Antagonismo entre anfotericina B e derivados imidazólicos tais como miconazol e cetoconazol, que inibem a síntese de ergosterol, foi reportado tanto em estudos in vitro quanto em animais in vivo. A importância clínica destes achados não foi determinada.

### *Outros medicamentos nefrotóxicos*

O uso simultâneo de anfotericina B e agentes tais como aminoglicosídeos e pentamidina podem aumentar o potencial de toxicidade renal droga-induzida. O uso simultâneo de ABELCET<sup>®</sup> e aminoglicosídeos ou pentamidina requer muito cuidado. Recomenda-se monitoração intensiva da função renal em pacientes que requeiram qualquer combinação de medicamentos nefrotóxicos.

### *Relaxante músculo-esquelético*

A hipocalcemia induzida pela anfotericina B pode aumentar o efeito curarizante dos relaxantes músculos-esqueléticos (tubocurarina, por exemplo). Quando administrados simultaneamente com ABELCET<sup>®</sup>, os níveis de potássio sérico devem ser monitorados a intervalos frequentes.

### *Zidovudina*

Observaram-se aumentos da mielotoxicidade e da nefrotoxicidade em cães quando ABELCET<sup>®</sup> (em doses 0.16 ou 0.5 vezes a dose humana recomendada) ou desoxicolato de anfotericina B (0.5 vezes a dose humana recomendada) foram administrados simultaneamente com zidovudina durante 30 dias. Ao se usar zidovudina e ABELCET<sup>®</sup> simultaneamente, as funções renais e hematológica devem ser monitoradas a intervalos frequentes.

## **Interações medicamento-exame laboratorial**

### *Transfusões de leucócitos*

Foi reportada toxicidade pulmonar aguda em pacientes que receberam anfotericina B intravenosa e transfusões de leucócitos. Não se deve administrar, ao mesmo tempo, transfusões de leucócitos e ABELCET<sup>®</sup>.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Armazenar a uma temperatura entre 2°C à 8°C, protegido da luz. Não congelar. Mantê-lo dentro do cartucho até o momento do uso. A suspensão diluída de ABELCET<sup>®</sup> em solução glicosada a 5%,

pronta para o uso, é estável por até 48 horas de 2°C à 8°C e por um período adicional de 6 horas à temperatura ambiente.

Este medicamento é válido por 24 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.**

**Depois de aberto, este medicamento somente poderá ser consumido em até 48 horas, se a suspensão de ABELCET<sup>®</sup> estiver diluída em solução glicosada a 5% e armazenada à temperatura de 2°C à 8°C e por um período adicional de 6 horas à temperatura ambiente.**

### **Características Organolépticas**

ABELCET<sup>®</sup> é uma suspensão opaca, de cor amarela, estéril, apirogênica, para infusão endovenosa.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Ao iniciar o tratamento pela primeira vez, uma dose teste deve ser administrada imediatamente antes da primeira infusão.

### **Preparação da mistura para infusão**

O medicamento ABELCET<sup>®</sup> é estéril, portanto, sua diluição deverá ser realizada em capela de fluxo laminar, com seringas estéreis de acordo com as técnicas assépticas, visando manter sua esterilidade.

Agitar o frasco suavemente até que não haja evidência de qualquer sedimento amarelo no fundo.

Retirar a dose adequada de ABELCET<sup>®</sup> do número necessário de frascos, em uma ou mais seringas estéreis usando uma agulha calibre 18. Remover a agulha de cada seringa preenchida com ABELCET<sup>®</sup> substituindo-a pela agulha-filtro de 5 micra fornecida com cada frasco do produto. Pode-se usar uma única agulha-filtro para filtrar o conteúdo de até quatro frascos de 100 mg. Introduzir a agulha-filtro da seringa em uma bolsa de infusão IV contendo Solução Glicosada a 5% USP, e esvaziar o conteúdo da(s) seringa(s) na bolsa. A concentração final da infusão deve ser de 1 mg/ml.

Em pacientes pediátricos e naqueles com doença cardiovascular a droga pode ser diluída em Solução Glicosada a 5% até uma concentração final da infusão de 2 mg/ml. Antes da infusão, agitar a bolsa até que o conteúdo esteja completamente misturado. Caso o tempo de infusão exceda 2 horas,

misturar o conteúdo da bolsa de infusão, agitando-a a cada 2 horas. Não usar a mistura após a diluição com Solução glicosada a 5% se houver qualquer evidência de substância estranha. Os frascos devem ser usados uma única vez. O material não aproveitado deve ser descartado. Deve-se observar rigorosamente a técnica asséptica durante todo o período de manipulação do ABELCET<sup>®</sup>, uma vez que nenhum agente bacteriostático ou conservante foi acrescentado ao produto.

**NÃO DILUIR COM SOLUÇÕES SALINAS, NEM MISTURAR COM OUTRAS DROGAS OU ELETROLITOS**, uma vez que a compatibilidade de ABELCET<sup>®</sup> com esses produtos não foi estabelecida. O acesso intravenoso existente deve ser lavado com Solução Glicosada a 5% antes da infusão de ABELCET<sup>®</sup>, ou um acesso separado deve ser usado para a infusão. **NÃO USAR UM FILTRO DE LINHA**. A suspensão diluída, pronta para o uso, é estável por até 48 horas de 2°C à 8°C e por um período adicional de 6 horas à temperatura ambiente.

**Não há estudos de ABELCET<sup>®</sup> administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via endovenosa.**

### **Posologia**

A dose diária recomendada para adultos e crianças (incluindo neonatos prematuros) é de 1,0 a 5,0mg/Kg/dia, em uma única infusão a uma taxa de 2,5 mg/Kg/h. Para infecções fúngicas do sistema nervoso central (SNC), o tempo de tratamento é de 2 a 6 semanas dependendo da resposta clínica.

A dosagem de ABELCET<sup>®</sup> deve ser ajustada de acordo com as necessidades específicas de cada paciente:

- a) Micoses sistêmicas – A terapia usualmente é instituída a uma dose de 1,0mg/kg/dia, podendo ser aumentada até 5,0mg/kg/dia conforme a necessidade.
- b) Leishmaniose visceral – Poderá ser usada a dose de 3mg/kg/dia por 5 a 10 dias.
- c) Profilaxia para infecções fúngicas invasivas em pacientes transplantados – ABELCET<sup>®</sup> pode ser administrado em doses diárias de 1,0 a 1,5mg/kg/dia durante 5 dias consecutivos após o transplante.
- d) Profilaxia em pacientes com Leucemia - Doses diárias de 2,5mg/kg/dia 3 vezes por semana ou 1,25mg/kg/dia em pacientes com nefrotoxicidade ou hepatotoxicidade.
- e) Profilaxia para Leishmaniose – ABELCET<sup>®</sup> na dosagem de 1,0mg/kg/dia por 21 dias nos pacientes com Síndrome da Imunodeficiência adquirida.
- f) Infecção fúngica sistêmica em pacientes pediátricos – É recomendada a dose de 2,0 a 5,0mg/kg/dia.
- g) Nas infecções do SNC, ABELCET<sup>®</sup> pode ser administrado por via intratecal ou intracisternal associado com a administração sistêmica da droga. Pode ser administrado juntamente com

hidrocortisona. A dose para a administração por estas vias é de 0,01mg a 1,5 mg/dia/semana.

h) Pacientes idosos – Pacientes idosos devem ser tratados comparando as doses recomendadas e o peso corporal.

i) Pacientes Diabéticos - ABELCET® pode ser administrado em pacientes diabéticos se for comparada as doses recomendadas e o peso corporal

**Equivalência em peso entre o composto químico da apresentação farmacêutica com a substância terapeuticamente ativa:**

Cada 1 mL de ABELCET® contém 5,0mg de anfotericina B e 13,9 mg de excipientes.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

A referência para os dados de segurança é constituída de 921 pacientes tratados com ABELCET® (5 pacientes foram arrolados duas vezes e contados como pacientes separados), dos quais 775 foram tratados com 5 mg/Kg/dia. Destes 775 pacientes, 194 foram tratados em quatro estudos comparativos; 25 foram tratados em estudos abertos, não comparativos; e 556 pacientes foram tratados em um estudo aberto, em um programa de uso em emergência. A maioria era portadora de neoplasias hematológicas subjacentes e muitos recebiam medicação múltipla concomitante. Dos 556 pacientes tratados com ABELCET®, 9% descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos, relacionados ou não com a droga em estudo.

Geralmente, os eventos adversos mais comumente reportados com ABELCET® foram calafrios e/ou febre transitórios durante a infusão da droga.

<b>EVENTOS ADVERSOS (a) COM UMA INCIDÊNCIA DE <math>\geq 3\%</math> (N = 556)</b>	
<b>EVENTO ADVERSO</b>	<b>Percentagem (%) de pacientes</b>
Calafrios	18
Febre	14
Creatinina sérica aumentada	11
Falência múltipla de órgãos	11
Náusea	9
Hipotensão	8
Insuficiência respiratória	8
Vômito	8
Dispneia	7

Septicemia	7
Diarréia	6
Cefaléia	6
Parada cardíaca	6
Hipertensão arterial	5
Hipocalcemia	5
Infecção	5
Insuficiência renal	5
Dor	5
Trombocitopenia	5
Dor abdominal	4
Anemia	4
Bilirrubinemia	4
Hemorragia digestiva	4
Leucopenia	4
Exantema	4
Distúrbio respiratório	4
Dor torácica	3
Náusea e Vômito	3

(a) A associação causal entre estes eventos adversos e ABELCET<sup>®</sup> é incerta.

Os eventos adversos mencionados a seguir foram também reportados em pacientes que usaram ABELCET<sup>®</sup> em estudos clínicos abertos não controlados. A associação causal entre estes eventos adversos e ABELCET<sup>®</sup> é incerta.

#### *Corpo como um todo*

Mal-estar, perda ponderal, surdez, reação no local da injeção incluindo inflamação.

#### *Alérgicos*

Broncoespasmo, sibilos, asma, reações anafilactóides e outras reações alérgicas.

#### *Cardiopulmonares*

Insuficiência cardíaca, edema pulmonar, choque, infarto do miocárdio, hemoptise, taquipnéia, tromboflebite, embolia pulmonar, miocardiopatia, derrame pleural, arritmias incluindo fibrilação ventricular.

#### *Dermatológicos*



Exantema maculopapular, prurido, dermatite esfoliativa, eritema polimorfo.

#### *Gastrointestinais*

Insuficiência hepática aguda, hepatite, icterícia, melena, anorexia, dispepsia, cólica, dor epigástrica, doença hepática veno-oclusiva, diarreia, hepatomegalia, colangite, colecistite.

#### *Hematológicos*

Defeitos de coagulação, leucocitose, discrasias sanguíneas incluindo eosinofilia.

#### *Músculo-esqueléticos*

Miastenia e dores ósseas, musculares e articulares.

#### *Neurológicos*

Convulsões, zumbido, deficiência visual, deficiência auditiva, neuropatia periférica, vertigem transitória, diplopia, encefalopatia, acidente vascular cerebral, síndrome extrapiramidal e outros sintomas neurológicos.

#### *Urogenitais*

Oligúria, diminuição da função renal, anúria, acidose tubular renal, impotência, disúria, anormalidades dos eletrólitos séricos, hipomagnesemia, hipercalemia, hipocalcemia, hipercalcemia.

#### *Anormalidades das provas de função hepática*

Elevações da AST, ALT, fosfatase alcalina, LDH.

#### *Anormalidades das provas de função renal*

Elevação da uréia sérica.

#### *Outras anormalidades*

Acidose, hiperamilasemia, hipoglicemia, hiperglicemia, hiperuricemia, hipofosfatemia.

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

## **10. SUPERDOSE**

Em caso de overdose, o estado do paciente (em particular as funções cardio-pulmonar, renal e hepática bem como a contagem de eletrólitos séricos no sangue) deve ser monitorado e iniciar medidas de apoio.

Não há antídoto específico para Anfotericina B.

Tem sido reportado que a superdosagem com desoxicolato de anfotericina B pode causar parada cardiorrespiratória. Existe informe sobre 15 (quinze) pacientes que receberam uma ou mais doses de

ABELCET<sup>®</sup> entre 7-13 mg/Kg; nenhum desses pacientes apresentou uma reação aguda séria ao medicamento. Caso se suspeite de superdosagem, descontinuar o tratamento, monitorar o estado clínico do paciente e instituir as medidas de apoio necessárias. ABELCET<sup>®</sup> não é hemodialisável.

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

#### **DIZERES LEGAIS**

Reg. M.S. 1.5626.0016

Farmacêutico Responsável: Juliana Couto Carvalho de Oliveira.

CRF-RJ nº 19835.

**Registrado e Importado por: Laboratórios Bagó do Brasil S.A.**

R. Cônego Felipe, 365 - Rio de Janeiro / RJ - CEP: 22.713-010.

CNPJ nº 04.748.181/0001-90.

Indústria Brasileira

**Fabricado por: Sigma Tau Pharmaceuticals**

Indianápolis, IN, USA para Cephalon Limited, Albany

Place, Hyde Way, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3BT, UK.

**Comercializado por: Teva Farmacêutica Ltda.**

Rua Mota Pais, 471B - São Paulo - SP

CNPJ nº 05.333.542/0001-08

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**USO RESTRITO A HOSPITAIS.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/11/2013.**



## Anexo B

### Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/11/2013	0920499/13-7	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS - ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - POSOLOGIA E MODO DE USAR - SUPERDOSE - DIZERES LEGAIS	VPS	Suspensão Injetável 5 mg/ml
23/06/2014	-	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- DIZERES LEGAIS	VPS	Suspensão Injetável 5 mg/ml