



ABELCET[®]

Laboratórios Bagó do Brasil S.A.

Suspensão Injetável

Complexo Lipídico de anfotericina B 5 mg/ml

ABELCET®

Complexo Lipídico de anfotericina B

APRESENTAÇÕES

ABELCET® (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 5 μ .

USO ENDOVENOSO

USO ADULTO e PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ml da suspensão contém:

Anfotericina B 5 mg

Veículo..... q.s.p. 1 ml

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

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ABELCET® é destinado ao tratamento das infecções fúngicas sistêmicas e/ou profundas causadas por fungos sensíveis à anfotericina B. ABELCET® é indicado para o tratamento de infecções fúngicas do SNC. ABELCET® 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® no tratamento empírico de pacientes neutropênicos com febre de origem obscura.

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

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

ABELCET® 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® em três estudos abertos. Os resultados destes estudos demonstraram a efetividade de ABELCET® no tratamento de infecções fúngicas invasivas.

Efeitos sobre a função renal

Pacientes com aspergilose que iniciaram o tratamento de ABELCET® 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®, 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

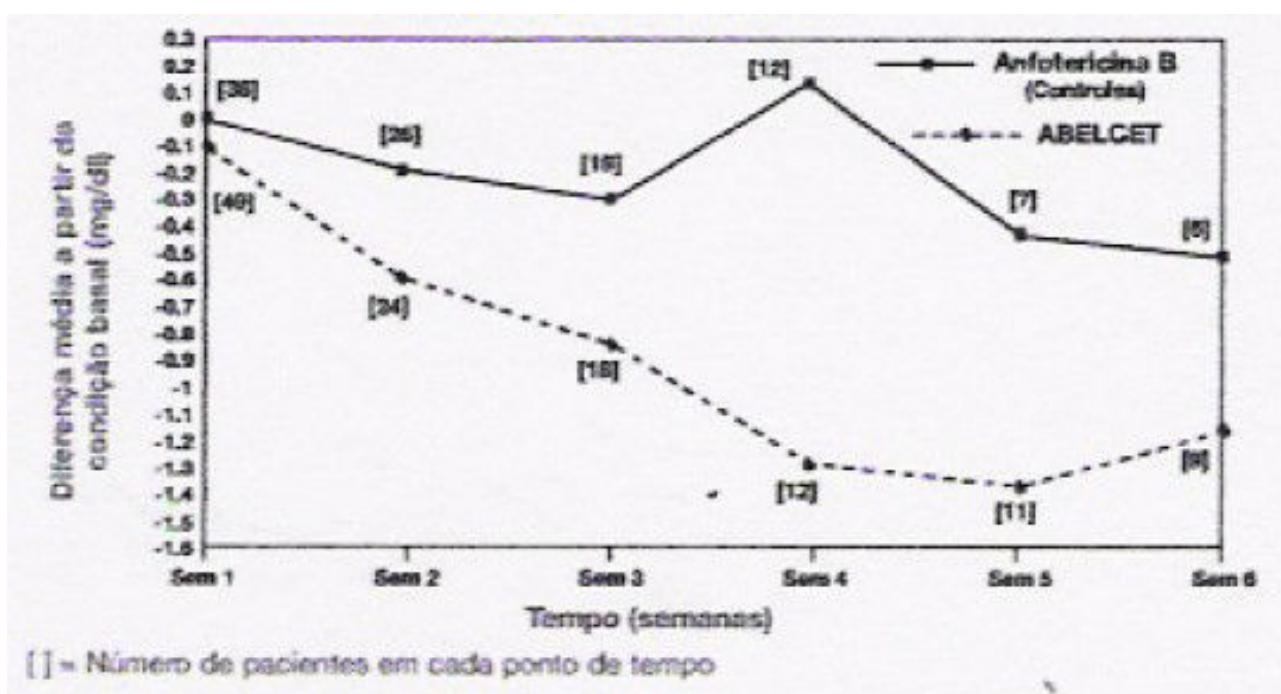
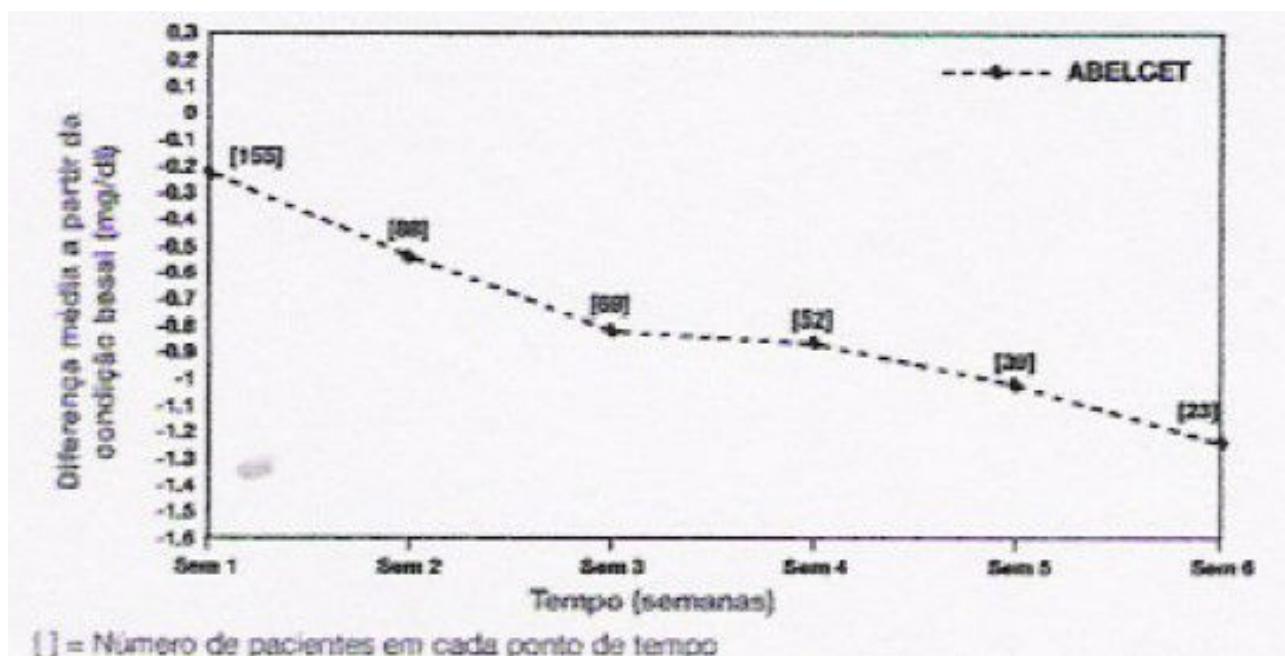


Figura 2: Alterações na creatinina sérica média ao longo do tempo.

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® no tratamento de candidíases invasivas em pacientes com função renal normal ao início do estudo, a incidência de nefrotoxicidade foi significativamente menor com ABELCET®, 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® 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®. A toxicidade renal de doses maiores que 5,0 mg/Kg/dia de ABELCET® não foi, formalmente estudada.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ABELCET® é uma suspensão estéril, apirogênica, para infusão intravenosa, consistindo de anfotericina B complexada com dois fosfolipídios em uma razão molar droga/lipídio de 1:1. Os dois fosfolipídios, L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) e L- α -dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), estão presentes em uma razão molar de 7:3. ABELCET® 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*.

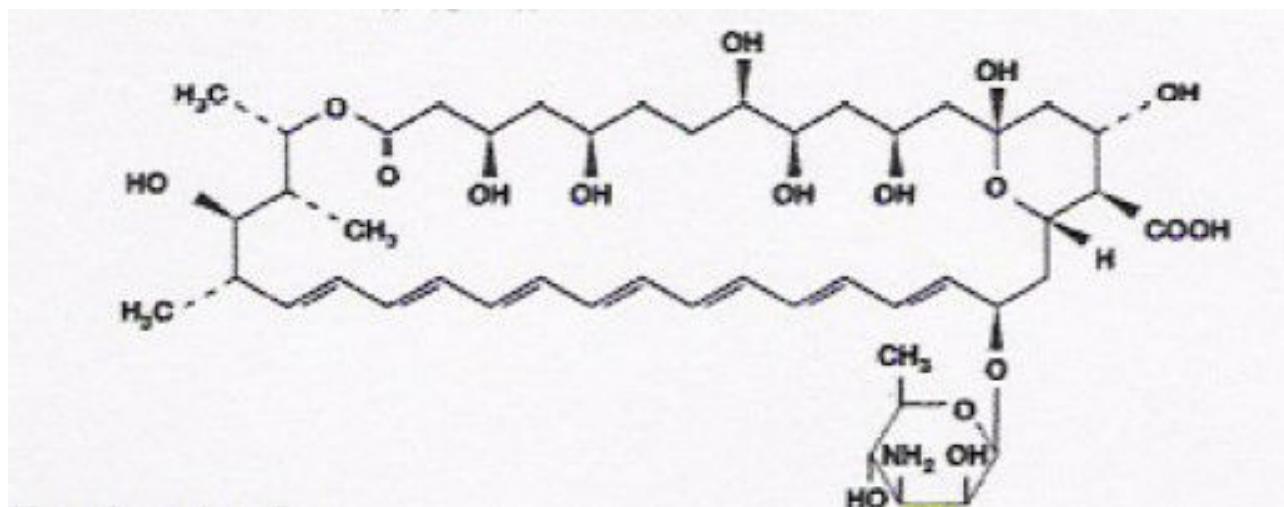
É quimicamente designado como:

[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-β-D-manopirasonil)oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahidroxi-
15,16,18-trimetil-13-oxo-14,39-dioxabiciclo[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 C₄₇H₇₃NO₁₇.

Sua fórmula estrutural é:



Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de Ação:

O componente ativo de ABELCET®, 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. guilliermondi*, *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:

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

Parâmetros farmacocinéticos da anfotericina B no sangue total em pacientes aos quais se administraram doses múltiplas de ABELCET® ou desoxicolato de anfotericina B

(AUC _{0-24h}) ($\mu\text{g}^*\text{h}/\text{ml}$)	14 ± 7 (n=14) ^{b,c}	17.1 ± 5 (n=5)
Clearance (ml/h*Kg)	436 ± 188.5 (n= 14) ^{b,c}	38 ± 15 (n= 5)
Volume de distribuição aparente (Vd _{area}) (l/Kg)	131 ± 57.7 (n= 8) ^c	5 ± 2.8 (n= 5)
Meia vida de eliminação final (h)	173.4 ± 78 (n= 8) ^c	91.1 ± 40.9 (n= 5)
Quantidade excretada na urina nas 24 horas após a última dose (% da dose) ^d	0.9 ± 0.4 (n= 8) ^c	9.6 ± 2.5 (n= 8)

^aDados de pacientes com leishmaniose mucocutânea. Velocidade de infusão de 0.25 mg/Kg/h.

^bDados 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.

^cDados de pacientes com leishmaniose mucocutânea. Velocidade de infusão de 4 mg/Kg/h.

^dPercentagem 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.

Concentração nos tecidos humanos	
Órgão	anfotericina B
Baço	Concentração tissular ($\mu\text{g/g}$) 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® foram observadas no fígado, baço e pulmão; entretanto, desconhece-se a relação entre as concentrações tissulares de anfotericina B, quando administrada como ABELCET®, e sua atividade biológica.

Populações Especiais

Insuficiência hepática: o efeito da insuficiência hepática sobre a disponibilidade de ABELCET® 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® no fígado permaneceu alta.

Insuficiência renal: Estudos demonstram a segurança de ABELCET® 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® 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® 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 (≥ 65 anos de idade) não foram estudadas, entretanto infecções fúngicas sistêmicas têm sido tratadas em pacientes idosos

(≥ 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® 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® em neonatos e grupos de outras idades.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ABELCET® 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® é um medicamento classificado na categoria de risco C na gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Têm sido informados casos de anafilaxia com desoxicilato de anfotericina B e outros produtos que contém anfotericina B. Com ABELCET®, 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®.

Gerais

Assim como com qualquer produto que contenha anfotericina B, a administração inicial de ABELCET® 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®, 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®. 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® (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®. Para acessar o potencial mutagênico de ABELCET®, 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® não apresentou efeitos mutagênicos em quaisquer dos ensaios. Os estudos demonstraram que ABELCET® 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® 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® 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®, 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® 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® 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®, 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®.

Não foram reportados efeitos adversos sérios inesperados.

ABELCET® 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® em neonatos e grupos de outras idades.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram conduzidos estudos formais de interação de ABELCET® 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®:

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®.

Corticoesteróides e corticotropina (ACTH)

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

Ciclosporina A

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

Glicosídeos digitálicos

O uso concomitante de anfotericina B pode induzir hipocalemia e potencializar a toxicidade digitálica. Quando administrados concomitantemente com ABELCET®, 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®.

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® 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®, os níveis de potássio sérico devem ser monitorados a intervalos freqüentes.

Zidovudina

Observaram-se aumentos da mielotoxicidade e da nefrotoxicidade em cães quando ABELCET® (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® simultaneamente, as funções renais e hematológica devem ser monitoradas a intervalos freqüentes.

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®.

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® 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® 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® 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® 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® 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® 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®, uma vez que nenhum agente bacteriostático ou conservante foi acrescentado ao produto.

NÃO DILUIR COM SOLUÇÕES SALINAS, NEM MISTURAR COM OUTRAS DROGAS OU ELETRÓLITOS, uma vez que a compatibilidade de ABELCET® com esses produtos não foi estabelecida. O acesso intravenoso existente deve ser lavado com Solução Glicosada a 5% antes da infusão de ABELCET®, 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® 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® 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® 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® 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® 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.

EVENTOS ADVERSOS (a) COM UMA INCIDÊNCIA DE $\geq 3\%$ (N = 556)	
EVENTO ADVERSO	Percentagem (%) de pacientes
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® é incerta.

Os eventos adversos mencionados a seguir foram também reportados em pacientes que usaram ABELCET® em estudos clínicos abertos não controlados. A associação causal entre estes eventos adversos e ABELCET® 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, taquipnêia, 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, diarréia, hepatomegalia, colongite, 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 extrapiroamidal 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, 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® 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® 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 HOSPIITAIS.

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