



**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 5 $\mu$ .

## 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 AO PACIENTE

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

ABELCET<sup>®</sup> é indicado para o tratamento das infecções fúngicas sistêmicas e/ou profundas causadas por fungos sensíveis à anfotericina B, como: aspergilose invasiva, candidíase disseminada, zigomicose, fusariose, criptococose, coccidioidomicose, paracoccidioidomicose, histoplasmose, blastomicose, leishmaniose cutânea e visceral nas formas avançadas da doença em adultos e crianças.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

ABELCET<sup>®</sup>, anfotericina B, atua por ligação a esteróides da membrana celular de fungos suscetíveis, resultando em uma alteração da permeabilidade da membrana.

*Tempo médio estimado do início da ação farmacológica*

O tempo normal do tratamento com ABELCET<sup>®</sup>, dependendo do tipo de infecção, é de cerca de 4 semanas. O seu efeito antifúngico pode ser demonstrado nos primeiros dias de tratamento, porém para a eficácia do tratamento, este deve ser continuado por 2 semanas ou mais, de acordo a necessidade do paciente.

### **3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

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.**

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

#### *Reações 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.

A infusão raramente tem sido associada a hipotensão (pressão arterial baixa), broncoespasmo (constrição reversível das vias aéreas pequenas do trato respiratório), arritmias cardíacas (alterações do ritmo cardíaco normal) e choque.

#### *Reação de Hipersensibilidade após Infusão*

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 e 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.

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>.

#### *Exames Laboratoriais*

Os valores da creatinina sérica devem ser monitorados a intervalos frequentes durante a terapia com ABELCET<sup>®</sup>. 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*

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.

#### *Crianças*

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 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.

#### *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.

### *Pacientes com doença renal*

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.

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

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

### **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 hipocalcemia, 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 hipocalcemia 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<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 hematológicas 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>.

**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?**

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%, armazenada 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. 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 das crianças.**

## **6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**

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<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 ELETRÓLITOS, 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> (anfotericina B) administrado por vias não recomendadas. Portanto, para 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/hr. 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 têm sido tratados comparando as doses recomendadas e o peso corporal.

i) Pacientes Diabéticos – ABELCET<sup>®</sup> pode ser administrado em pacientes diabéticos se for comparada as doses recomendadas e o peso corporal.

**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?**

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

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

O ABELCET<sup>®</sup> é geralmente bem tolerado. Geralmente os efeitos adversos mais comumente reportados com ABELCET<sup>®</sup> foram calafrios e/ou febre transitórios durante a infusão. Os eventos colaterais 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, 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 extrapiramidal e outros sintomas neurológicos.

### *Urogenitais*

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

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

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

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 medidas de apoio devem ser iniciadas. 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 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**

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.**



## 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	- O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR? - O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO? - COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? - DIZERES LEGAIS	VP	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	VP	Suspensão Injetável 5 mg/ml