

**ANFORICIN B<sup>®</sup>**

**anfotericina B**

**Pó Liófilo Injetável**

**50 mg**

**Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.**

**MODELO DE BULA PARA O  
PROFISSIONAL DE SAÚDE**

## 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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÃO

A Anforicin B® é de uso intravenoso, sendo indicado no tratamento de pacientes com infecções fúngicas progressivas potencialmente graves: aspergilose; blastomicose, candidíase disseminada; coccidiomicose; 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. RESULTADO DA EFICÁCIA

A anfotericina B apresenta *in vitro* uma atividade elevada contra numerosas espécies de fungos. Concentrações de anfotericina B variando de 0,03 a 1,0 mcg/mL inibem, *in vitro*, espécies tais como: *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, espécies de *Candida spp*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* e *Aspergillus fumigatus*. Foram relatados outros organismos sensíveis a anfotericina B tais como *Prototheca spp*, *Leishmania* e *Naegleria*. Algumas cepas resistentes de *Cândida* foram isoladas em pacientes imunocomprometidos recebendo tratamentos longos com anfotericina B. Técnicas padrões para a determinação da concentração mínima inibitória (CMI) não foram estabelecidas para os agentes antifúngicos, e valores são variáveis dependendo dos métodos empregados. A anfotericina B não é eficaz sobre bactérias, rickettsias e vírus.

A anfotericina B é considerada a droga de escolha para o tratamento da maioria das infecções fúngicas invasivas, incluindo candidíase hematogênica. Trata-se de antifúngico de amplo espectro, fungicida e com bons resultados no tratamento de fungemias.

Referência bibliográfica: Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. Rev Infect Dis. 1990;12(2):308-29.

Referência bibliográfica: Benson JM, Nahata MC. Clinical use of systemic antifungal agents. Clin Pharm. 1988 Jun;7(6):424-38.

A anfotericina B mostrou ser mais eficaz do que o voriconazol e atualmente é a droga de escolha para tratamento de aspergilose invasiva.

Referência bibliográfica: Amphotericin B Is Still the Drug of Choice for Invasive Aspergillosis. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine Vol 174. pp. 102, (2006).

A anfotericina B é o tratamento de escolha para os pacientes com infecções fúngicas progressivas potencialmente graves como: blastomicose, coccidioidomicose; criptococose; meningite criptocócica, endocardite fúngica; endoftalmite candidiásica; infecções intra-abdominais, incluindo peritonites relacionadas e não relacionadas com o processo de diálise; infecções fúngicas das vias urinárias; meningite fúngica de outras origens, paracoccidioidomicose e meningo encefalite amebiana primária.

Referência bibliográfica: Chapman SW, et al. Practice Guidelines for the Management of Patients with Blastomycosis. Clinical Infectious Diseases 2000;30:679-83.

Referência bibliográfica: Johnson RH, Einstein HE. Amphotericin B and coccidioidomycosis. Ann N Y Acad Sci. 2007;1111:434-41. Hobbs ER. Coccidioidomycosis. Dermatol Clin. 1989 Apr;7(2):227-39.

Referência bibliográfica: Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new “gold standard”. Clin Infect Dis 2003; 37: 415-425.

Referência bibliográfica: Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. Br Med Bull. 2005; 18;72:99-118.

Referência bibliográfica: White MH, Armstrong D. Cryptococcosis. Infect Dis Clin North Am. 1994;8(2):383-98.

Referência bibliográfica: Feldman A; Cugliari M; Novara H; Pavón, JC; Valerga, M; Bases, O; Galmarini, R; Adaro, F. Endoftalmite candidiásica: presentación de dos casos / Candida endophthalmitis: report of two cases. Rev. Argent Infectol. 1997 ;10(2):8-13.

Referência bibliográfica: Duarte JM, et al. Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for invasive Candidiasis. N Engl J Med; 2002; 347; 25; 2020:2029.

Referência bibliográfica: Ramos-e-Silva M, Saraiva LE. Paracoccidioidomycosis. Dermatol Clin 26 (2008) 257-269

Referência bibliográfica: Darby CP, Conradi SE, Holbrook TW, Chatellier C. Primary amebic meningoencephalitis. Am J Dis Child. 1979;133(10):1025-7.

Um estudo duplo-cego comparou a caspofungina com anfotericina B desoxicolato para o tratamento primário de doença invasiva. Ambas as drogas apresentaram-se eficazes para o tratamento de candidíase invasiva, mais especificamente, candidemia.

Duarte JM, et al. Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for invasive Candidiasis. N Engl J Med; 2002; 347; 25; 2020:2029.

Um estudo comparou a eficácia e segurança de anfotericina B versus fluconazol para a erradicação da candidúria em pacientes gravemente enfermos. Ambos as drogas apresentaram-se eficazes e seguras para o tratamento e nenhum dos grupos apresentou efeitos colaterais.

Chávez H, et al. Tratamiento de la candiduria en pacientes en estado crítico: estudio comparativo entre fluconazol vía oral y anfotericina B en irrigación. Rev. méd. IMSS; 1995; 3(5):457-61,

Um estudo, com doze pacientes com leishmaniose mucocutânea foram tratados com anfotericina B. As lesões responderam rapidamente ao tratamento. A dose relativamente baixa total de anfotericina B induziu cicatrização das lesões ativas.

Crofts MA. Use of amphotericin B in mucocutaneous leishmaniasis. J Trop Med Hyg. 1976;79(5):111-3.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O Anfotericin B<sup>®</sup> contém anfotericina B, um antibiótico antifúngico poliênico derivado do *Streptomyces nodosus*.

#### Mecanismo de ação

A anfotericina B é fungistática ou fungicida dependendo da concentração obtida nos fluidos corporais e da sensibilidade dos fungos. A anfotericina B age ligando-se aos esteróis da membrana celular do fungo sensível, alterando a permeabilidade da membrana e provocando extravasamento dos

componentes intracelulares. As membranas dos animais superiores também contém esteróis e isto sugere que o dano às células humanas e às de fungos podem ter mecanismos comuns.

#### **Farmacocinética**

Uma infusão intravenosa inicial de 1 a 5 mg de anfotericina B por dia, aumentando de 0,4 para 0,6 mg/Kg diariamente, produz picos médios de concentração plasmática variando de 0,5 a 2 mcg/mL são encontrados em adultos recebendo doses repetidas de aproximadamente 0,5 mg/kg/dia. Após uma queda inicial rápida, o platô de concentração plasmática é de aproximadamente 0,5 mcg/mL. Uma meia-vida de eliminação de aproximadamente 15 dias segue-se após uma meia-vida plasmática de eliminação inicial de cerca de 24 horas. São poucos os dados farmacocinéticos da anfotericina B em crianças.

A anfotericina B circulante está altamente ligada (90%) às proteínas plasmáticas e é pouco dialisável. Aproximadamente dois terços da concentração plasmática obtida têm sido detectados nos fluidos da pleura inflamada, peritônio, sinóvia e do humor aquoso.

As concentrações no líquido cefalorraquidiano raramente excedem a 2,5% daquelas encontradas no plasma ou não são detectáveis. Pequena quantidade de anfotericina B penetra no humor vítreo ou no fluido amniótico normal. Detalhes completos sobre a distribuição tecidual não são conhecidos, entretanto, o fígado parece ser o maior local de armazenagem tecidual.

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.

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

O Anfotericina B<sup>®</sup> é contraindicado na 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.

#### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

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

#### **Gerais**

A anfotericina B deve ser administrada somente por via intravenosa e para pacientes sob supervisão clínica rigorosa por pessoas devidamente treinadas. Deve ser reservado para o tratamento de pacientes com infecções fúngicas progressivas e potencialmente fatais causadas por organismos sensíveis (ver Indicações). Deve ser utilizado somente em pacientes hospitalizados.

Durante o emprego intravenoso da anfotericina B, é comum a ocorrência de reações agudas tais como: calafrios, febre, anorexia, náuseas, vômitos, cefaleias, mialgia, artralgia e hipotensão.

A infusão intravenosa rápida, em menos de 1 hora, particularmente em pacientes com insuficiência renal, tem sido associada à ocorrência de hipercalemia e arritmias, e deve, portanto, ser evitada (ver Posologia e modo de uso).

Relata-se leucoencefalopatia após a administração de anfotericina B em pacientes submetidos à irradiação total do corpo.

A função renal deve ser frequentemente monitorizada durante a terapia com anfotericina B (ver Reações Adversas). É também aconselhável monitorizar as funções hepáticas, os eletrólitos séricos (principalmente o magnésio e o potássio), leucograma e eritrograma. As respostas laboratoriais poderão orientar o reajuste das dosagens subsequentes.

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 Posologia.

#### **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 as 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 a longo prazo em animais para se avaliar o potencial carcinogênico, nem estudos para se determinar a mutagenicidade 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.

#### Lactação

Não se sabe se a anfotericina B é excretada no leite humano. Da mesma forma, os dados são conflitantes com relação à extensão da absorção por via oral, se ela existe. Devido ao fato de que muitas drogas são excretadas no leite humano e considerando-se a toxicidade potencial da anfotericina B, é prudente aconselhar as mães a suspenderem a lactação.

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

##### 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.

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.

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A anfotericina B pode apresentar interações quanto utilizada concomitantemente com:

- Fármacos depressores da medula óssea;
- Radioterapia;
- Fármacos eliminadores de potássio;
- Medicamentos nefrotóxicos: cisplatina, pentamidina, aminoglicosídeos e ciclosporina – podem potencializar a toxicidade renal e portanto o uso concomitante com anfotericina B deve ser feito com grande cautela;
- Corticosteroides e A.C.T.H. (corticotrofina) – podem potencializar a hipocalcemia induzida pela anfotericina B;
- Agentes cujos efeitos ou toxicidades possam ser aumentados pela hipocalcemia – glicosídeos digitálicos, relaxantes da musculatura esquelética e agentes anti-arrítmicos;
- Flucitosina – o uso concomitante pode aumentar a toxicidade da flucitosina, possivelmente pelo aumento da sua captação celular e/ou prejudicando sua excreção renal;
- Transfusão de leucócitos – embora não observada em todos os estudos, reações pulmonares agudas foram observadas em pacientes que receberam anfotericina B durante ou logo após transfusões de leucócitos; portanto, recomenda-se distanciar estas infusões o maior tempo possível e monitorizar as funções pulmonares.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

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

Estabilidade do produto reconstituído: 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.

Informação adicional: A preparação reconstituída é uma suspensão coloidal. Portanto, os filtros de membrana na linha de infusão intravenosa poderão extrair quantidades de medicamento clinicamente significativas. Em caso de se intercalarem filtros de membrana na linha, o diâmetro médio do poro deverá ser de 1 micra ou maior.

**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.**

**TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS.**

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

##### Instruções de uso:

O pó estéril e liofilizado é apresentado em frascos contendo 50 mg de anfotericina B, adicionado de desoxicolato de sódio e tampão, acompanhado do diluente (água para injetáveis). O conteúdo do frasco deve ser dissolvido, com agitação, em 10 mL do diluente que acompanha o frasco-ampola, obtendo-se uma solução de 5 mg/mL. Para obter uma solução com volume final de 500 mL e concentração final de 0,1 mg/mL deve adicionar 490 mL de solução aquosa de glicose 5%.

Atenção: Soluções de cloreto de sódio ou conservantes não devem ser usados porque causam precipitação do produto. Antes da aplicação da anfotericina B deve-se evitar lavar o cateter com a solução fisiológica. Para tal recomendamos que, neste caso, seja utilizado solução glicosada a 5%. As soluções que apresentem algum precipitado ou materiais estranhos devem ser rejeitadas. O medicamento deve ser protegido da luz durante a administração.

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 grave 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 Superdosagem).

##### Candidíase

Em infecções disseminadas e/ou graves por Candida, as doses usuais de anfotericina 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 anfotericina 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 anfotericina 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.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

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 anti-inflamatórios (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, hipocalcemia, 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.

**Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação em Vigilância de Sanitária–NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br), ou para Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

A superdose do Anforicin 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 intoxicação 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 <sup>®</sup> )	30/06/2014		10457 – SIMILAR – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 (Anforicin B <sup>®</sup> )	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.