

Bula do Profissional de Saúde

ANFORICIN B
anfotericina B

FORMA FARMACÉUTICA E APRESENTAÇÃO

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 qsp.....10,0 mL

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O **ANFORICIN B** 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

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.

2. RESULTADOS DE 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 ssp*, *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.

3. INDICAÇÕES

ANFORICIN B, uso intravenoso, é 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; esportríose 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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O **ANFORICIN B** 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. MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

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 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 usadas porque causam precipitação do produto. Antes da aplicação da anfotericina B deve-se evitar lavar o cateter com 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.

Estabilidade do produto reconstituído: Após a reconstituição, as soluções concentradas (5 mg/mL) em água para injeção, mantêm 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.

6. POSOLOGIA

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/10mL).

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 SUPERDOSE).

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.

Comprimento (410 mm)
EMBALAGEM MANUAL

Altura (260 mm)

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.

7.AVERTÊNCIAS

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).

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) e concentração sérica de creatinina.

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

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade

Não foram realizados estudos 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.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA.

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.

8.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.

9.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.
- Flucitossina - o uso concomitante pode aumentar a toxicidade da flucitossina, 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.

10.REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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

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

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

As reações adversas observadas são:

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

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

Gastrointestinal: 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 anafilactóides ou outras reações alérgicas.

11.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.

12.ARMazenagem

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

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

USO RESTRITO A HOSPITAIS

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

M.S.: 1.0298.0229

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

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

CRISTÁLIA - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51 - Indústria Brasileira

Cód. 22.1689 - VIII / 12