

ANFORICIN B[®]
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

Pó Liófilo Injetável

Caixa com 1 e 25 frascos-ampola com 50 mg de Pó Liófilo + Solução Diluente

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. INDICAÇÕES

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 um fármaco 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, inclusive do gênero *Rickettsia* 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. 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 spp.*, *Leishmania* e *Naegleria*. Algumas cepas resistentes de *Candida* 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, inclusive do gênero *Rickettsia* e vírus.^{1,2}

A anfotericina B é considerado o fármaco 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.^{1,2}

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

A anfotericina B é o tratamento de escolha para os pacientes com infecções fúngicas progressivas potencialmente graves como: blastomicose, coccidiomicose; 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.^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13}

Um estudo duplo-cego comparou a caspofungina com anfotericina B para o tratamento primário de candidíase invasiva. Ambos os fármacos apresentaram-se eficazes para o tratamento de candidíase invasiva, mais especificamente, candidemia.¹⁴

Um estudo comparou a eficácia e segurança de anfotericina B versus fluconazol para a erradicação da candidúria em pacientes gravemente enfermos. Ambos os fármacos apresentaram-se eficazes e seguros para o tratamento e nenhum dos grupos apresentou efeitos colaterais.¹⁵

Um estudo envolveu doze pacientes com leishmaniose mucocutânea que foram tratados com anfotericina B. As lesões responderam rapidamente ao tratamento. A dose relativamente baixa total de anfotericina B induziu cicatrização das lesões ativas.¹⁶

Referências Bibliográficas:

- ☐ **Unidade I** – Rod. Itapira-Lindóia, Km 31,5 - Ponte Preta - Itapira/SP - CEP: 13970-970 - Tel./Fax: (19) 3843-9500
- ☐ **Unidade II** – Av. Paoletti, 363 - Nova Itapira - Itapira/SP - CEP: 13974-070 - Cx. Postal 124 - Tel./Fax: (19) 3863-9500
- ☐ **Unidade III** – Av. Nossa Senhora Assunção, 574 - Butantã - São Paulo/SP - CEP: 05359-001 - Tel./Fax: (11) 3732-2250
- ☐ **Edifício Valério** – Rua Padre Eugênio Lopes, 361 - Morumbi - São Paulo/SP - CEP: 05615-010 - Tel./Fax: (11) 3723-6400

1. Gallis HA, Drew RH, Pickard WW. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect* 1990;12(2):308-29.
2. Benson JM, Nahata MC. Clinical use of systemic antifungal agents. *Clin Pharm*. 1988 Jun;7(6):424-38.
3. Agarwal R, Singh N. Amphotericin B Is Still the Drug of Choice for Invasive Aspergillosis. *AJRCCM*. 2006; 174(1):102-3.
4. Chapman SW, et al. Practice Guidelines for the Management of Patients with Blastomycosis. *Clinical Infectious Diseases* 2000;30:679-83.
5. Johnson RH, Einstein HE. Amphotericin B and coccidioidomycosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1111:434-41.
6. Hobbs ER. Coccidioidomycosis. *Dermatol Clin*. 1989 Apr;7(2):227-39.
7. Ostrosky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: time for a new "gold standard". *Clin Infect Dis* 2003; 37: 415-425.
8. Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. *Br Med Bull*. 2005; 18;72:99-118.
9. White MH, Armstrong D. Cryptococcosis. *Infect Dis Clin North Am*. 1994;8(2):383-98.
10. Feldman A; Cugliari M; Novara H; Pavón, JC; Valerga, M; Bases, O; Galmarini, R; Adaro, F. Endoftalmite candidiásica: apresentação de dois casos / Candida endophthalmitis: report of two cases. *Rev. Argent Infectol*. 1997 ;10(2):8-13.
11. Duarte JM, et al. Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for invasive Candidiasis. *N Engl J Med*; 2002; 347; 25; 2020:2029.
12. Ramos-e-Silva M, Saraiva LE. Paracoccidioidomycosis. *Dermatol Clin* 26 (2008) 257-269.
13. Darby CP, Conradi SE, Holbrook TW, Chatellier C. Primary amebic meningoencephalitis. *Am J Dis Child*. 1979;133(10):1025-7.
14. Duarte JM, et al. Comparison of Caspofungin and Amphotericin B for invasive Candidiasis. *N Engl J Med*; 2002; 347; 25; 2020:2029.
15. 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.
16. Crofts MA. Use of amphotericin B in mucocutaneous leishmaniasis. *J Trop Med Hyg*. 1976;79(5):111-3.

3. 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 contêm 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 que 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 detectadas 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 o fármaco pode ser detectado na urina durante um período de 3 a 4 semanas, devido à sua eliminação lenta. 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 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 passível somente à terapia com anfotericina B.

Gravidez – Categoria de Risco B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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 sobrevivência devem ser pesados contra os possíveis riscos e efeitos adversos perigosos.

Deve-se ter precaução para prevenir uma superdose inadvertida de anfotericina B, que pode resultar em parada cardíaca ou cardiopulmonar potencialmente fatal (ver os itens "8. Posologia e Modo de Usar" e "10. Superdose"). A dose não deve exceder 1,5 mg/kg/dia.

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 o item "1. 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, cefaleia, mialgia, artralgia, taquipneia e hipotensão 1 a 3 horas após o início da infusão intravenosa. Estas reações são usualmente mais graves com as primeiras doses de anfotericina B e usualmente diminuem com doses subsequentes.

A infusão intravenosa rápida, em menos de 1 hora, particularmente em pacientes com insuficiência renal, tem sido associada à ocorrência de hipercalcemia, hipotensão, choque e arritmias, e deve, portanto, ser evitada (ver item “8. Posologia e Modo de Usar”). Em alguns pacientes, a hidratação e a repleção de sódio antes da administração de anfotericina B podem reduzir o risco de desenvolver nefrotoxicidade. A medicação alcalina suplementar pode diminuir as complicações da acidose tubular renal.

Uma vez que foram relatadas reações pulmonares agudas em doentes tratados com anfotericina B durante ou pouco tempo após a transfusão de leucócitos, é aconselhável separar temporariamente estas infusões na medida do possível e monitorar a função pulmonar.

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 o item “9. 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 doses 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 “8. Posologia e Modo de Usar”.

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

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 o feto; 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. Devido ao fato de que muitos fármacos são excretados 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 em idosos

A tolerância dos pacientes ao Anfotericin 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.).

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.

Gravidez – Categoria de Risco B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Anfotericin B[®] (anfotericina B em desoxicolato de sódio): Este medicamento não pode ser substituído por outros medicamentos que possuem formulações injetáveis (complexo lipídico de anfotericina B, anfotericina B lipossomal) uma vez que, estes medicamentos apresentam doses e métodos de administração diferentes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A anfotericina B pode apresentar interações quanto utilizada concomitantemente com:

- Fármacos depressores da medula óssea;
- Radioterapia;
- Fármacos eliminadores de potássio;
- Agentes antineoplásicos: podem aumentar o potencial de toxicidade renal, broncoespasmo e hipotensão.
- Imidazólicos (ex: cetoconazol, miconazol, clotrimazol, fluconazol, etc.): estudos in vitro e em animais com a associação de anfotericina B e imidazóis

sugerem que os imidazóis podem induzir resistência fúngica à anfotericina B. A terapêutica combinada deve ser administrada com precaução, especialmente em pacientes imunocomprometidos.

– 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. É recomendado um monitoramento intensivo da função renal em pacientes que necessitam de uma combinação de medicamentos nefrotóxicos.

– Corticosteroides e A.C.T.H. (corticotrofina): podem potencializar a hipocalcemia induzida pela anfotericina B. Evitar o uso concomitante, a menos que seja necessário para controlar os efeitos adversos da anfotericina B. Se usado concomitantemente, monitorar os eletrólitos séricos e a função cardíaca.

– Agentes cujos efeitos ou toxicidades possam ser aumentados pela hipocalcemia: glicosídeos digitálicos, relaxantes da musculatura esquelética e agentes anti-arrítmicos. A função cardíaca e os níveis séricos de potássio devem ser monitorados.

– 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, Anforicin 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 micrometro ou maior.

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

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide 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. A utilização de qualquer diluente diferente do recomendado ou a presença de um agente bacteriostático (por exemplo, álcool benzílico) no diluente pode causar a precipitação do antibiótico. 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.

A técnica asséptica deve ser rigorosamente observada em todas as manipulações, uma vez que não existe nenhum agente conservante ou bacteriostático no antibiótico ou nos materiais utilizados para prepará-lo para administração. Todos os procedimentos realizados no frasco ou nos diluentes devem ser feitos com uma agulha estéril.

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 em pacientes com boa função cardiorrenal e dose teste inicial bem-tolerada. 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. Não devendo exceder a 1,5 mg/kg/dia.

Cuidado: em nenhuma circunstância a dose total diária deverá exceder a 1,5 mg/kg. Uma superdose de anfotericina B pode resultar em parada cardiorrespiratória (ver item “10. Superdose”).

Posologia

Uso Adulto

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 negativos 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 fármaco, 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.

Esporotricose

A terapêutica com anfotericina B intravenosa para esporotricose varia até nove meses com uma dose total de até 2,5 g.

Aspergilose

A aspergilose tem sido tratada com anfotericina via IV. 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 pediátrico

Utilizar a menor dose efetiva de Anforicin® B. A dose para o tratamento de infecções fúngicas invasivas pode variar de 0,5 a 1 mg/kg uma vez ao dia, de acordo com a condição clínica do paciente, considerando se este é imunodeprimido ou não. Em alguns casos, a terapia pode ser consolidada com o uso de um antifúngico oral (ex: fluconazol, itraconazol). A duração do tratamento irá depender da resposta clínica do paciente. Não ultrapassar a dose de 1,5 mg/kg/dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações comuns (>1/100 e <1/10): hipotensão, tromboflebite, dor no local da aplicação, diarreia, indigestão, dispepsia, perda de apetite, anorexia, náuseas, vômitos, anemia normocrômica e normocítica, artralgia e mialgia (eventos relativos à infusão e que diminuem com as doses subsequentes), cefaleia, taquípneia, febre às vezes com calafrios (não depende da taxa de infusão), mal estar, tremores.

Reações muito raras (<1/10.000): bradiarritmia, Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC), Fenômeno de Raynaud, eritema (de mãos, solas, face e pescoço), extravasamento no local da aplicação, hipotermia (em paciente com HIV), aumento de enzimas hepáticas, anafilaxia, déficit neurológico (em dois pacientes com meningite logo após administração intratecal), Parkinsonismo, visão anormal (em paciente com Lupus Eritematoso Sistêmico e Meningite), cisto subconjuntival,

Reações com frequência desconhecida: assistolia, parada cardíaca, arritmia cardíaca (incluindo bradicardia, taquicardia sinusal, taquicardia atrial multifocal, contrações ventriculares prematuras, fibrilação ventricular, assistolia e parada cardíaca, sendo que essas ocorrências podem estar associadas à hiperpotassemia), cardiomiopatia, hipertensão, fibrilação ventricular, erupção maculopapular, rash, rash maculopapular, prurido, Síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, hiperpotassemia, distúrbios eletrolíticos como hipocalcemia, hipopotassemia particularmente em administração rápida, hipomagnesemia, Diabetes insipidus nefrogênica, eritropoiese anormal (atraso na recuperação celular hematopoiética normal em pacientes recebendo terapia antifúngica com anfotericina B associada à Flucitosina), agranulocitose, trombocitopenia, hepatite, hepatotoxicidade, falência hepática aguda, hepatite, icterícia, reações anafilactoides, reações de hipersensibilidade, encefalopatia, neuropatia periférica, convulsões, diplopia, perda auditiva, zumbido, delírio tóxico agudo, função renal anormal - comprometimento da função renal (os efeitos na função renal geralmente melhoram com a interrupção da terapia, podem ocorrer danos permanentes, os efeitos são dose dependente), anúria, nefrotoxicidade incluindo falência renal aguda (os efeitos são dose dependente), oligúria, acidose tubular renal (melhoria com a interrupção da terapia), broncoespasmo, chiado, dispneia, falência respiratória, hemoptise, doença bilateral de vias respiratórias.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

III - 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



R_0229_00

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	Número Expediente	Assunto	Data do Expediente	Número Expediente	Assunto	Data de Aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas	
30/06/2021	-----	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	VPS: 9. Reações Adversas	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 25 FA VD INC + SOL DIL (EMB HOSP) 50 MG PO LIOF INJ CX FA VD INC + SOL DIL	
08/04/2019	0314145/19-4-	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 de Bula – RDC 60/12	29/10/2018	1039232/18-7	10726 - Informações de Farmacovigilância	N/A	VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS: 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar	VP VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 25 FA VD INC + SOL DIL (EMB HOSP) 50 MG PO LIOF INJ CX FA VD INC + SOL DIL	

03/01/2017	0010491/17-4	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação de informações técnicas.	VP VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 25 FA VD INC + SOL DIL (EMB HOSP) 50 MG PO LIOF INJ CX FA VD INC + SOL DIL
30/06/2014	0513035/14-2	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09.	VP VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 25 FA VD INC + SOL DIL (EMB HOSP) 50 MG PO LIOF INJ CX FA VD INC + SOL DIL