

**ABELCET<sup>®</sup>**  
(complexo lipídico de anfotericina B)

Teva Farmacêutica Ltda.  
Suspensão injetável

5mg/ml

BULA DO PROFISSIONAL DA SAÚDE

**ABELCET<sup>®</sup>**  
**complexo lipídico de anfotericina B**  
**5 mg/mL**

**APRESENTAÇÕES**

Suspensão injetável 5 mg/mL.

ABELCET<sup>®</sup> (complexo lipídico de anfotericina B) é apresentado em embalagem contendo 1 frasco-ampola de 20 mL de suspensão injetável estéril, para uso único, acompanhado de 1 agulha-filtro de 5µm.

**USO INTRAVENOSO**  
**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada mL da suspensão injetável de ABELCET<sup>®</sup> (complexo lipídico de anfotericina B) contém:  
 anfotericina B ..... 5 mg

Excipientes: dimiristil fosfatidilcolina (DMPC), dimiristil fosfatidilglicerol (DMPG), cloreto de sódio, água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

ABELCET<sup>®</sup> (complexo lipídico de anfotericina B) é indicado para o tratamento de candidíase invasiva grave e também como terapia de segunda linha para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas graves em pacientes que não responderam à anfotericina B convencional ou outros agentes antifúngicos sistêmicos, naqueles que apresentam comprometimento renal ou outras contraindicações à anfotericina B convencional ou em pacientes que desenvolveram nefrototoxicidade associada à anfotericina B. O tratamento com ABELCET<sup>®</sup> é indicado como tratamento de segunda linha para aspergilose invasiva, meningite criptocócica e criptococose disseminada em pacientes com HIV, leishmaniose cutânea e visceral em pacientes com HIV, fusariose, coccidiomicose, paracoccidioidomicose, histoplasmose, zigomicose e blastomicose.

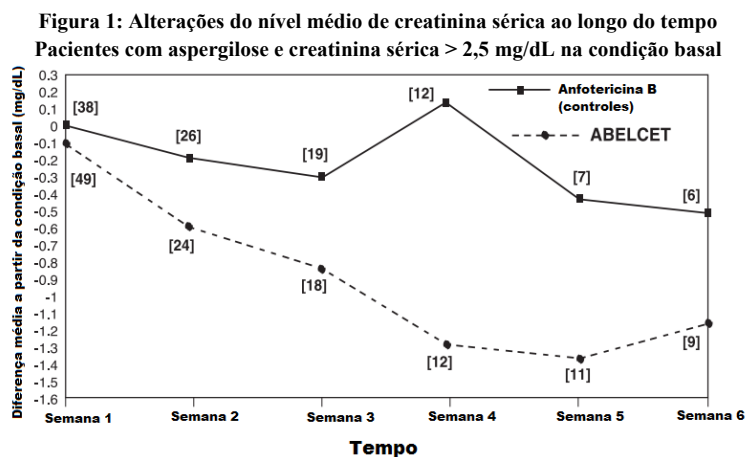
**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Infecções Fúngicas**

Duzentos e oitenta e dois pacientes refratários ou intolerantes à anfotericina B convencional, ou para os quais esta mostrou-se nefrotóxica, portadores de aspergiloses (n=111), candidíases (n=87), zigomicoses (n=25), criptococoses (n=16), fusarioses (n=11) e outras infecções fúngicas, foram tratados com ABELCET<sup>®</sup> (complexo lipídico de anfotericina B) em três estudos abertos. Os resultados destes estudos demonstraram a efetividade de ABELCET<sup>®</sup> no tratamento de infecções fúngicas invasivas.

**Efeitos sobre a função renal**

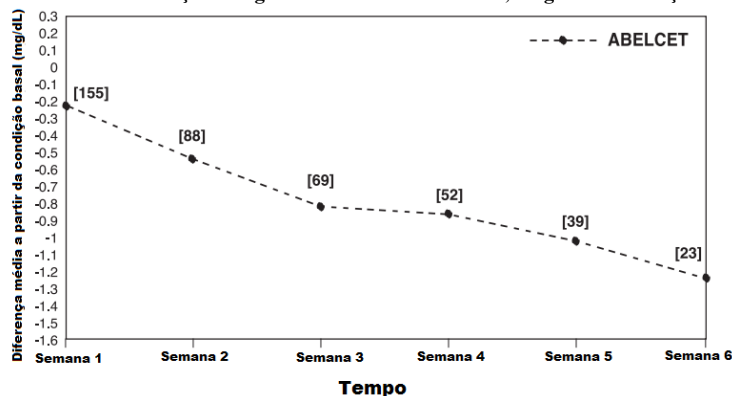
Pacientes com aspergilose que iniciaram o tratamento com ABELCET<sup>®</sup> com níveis de creatinina sérica acima de 2,5 mg/dL apresentaram declínio do nível deste parâmetro durante o tratamento (Figura 1). Em um estudo retrospectivo de controle os níveis de creatinina sérica de pacientes tratados com ABELCET<sup>®</sup> apresentaram-se mais baixos quando comparados com os níveis dos pacientes tratados com anfotericina B convencional (Figura 1).



[ ] = Número de pacientes em cada ponto de tempo.

Nota: As curvas não representam a evolução clínica de um paciente, mas sim a evolução clínica de uma coorte de pacientes em um estudo aberto.

**Figura 2: Alterações do nível médio de creatinina sérica ao longo do tempo**  
**Pacientes com infecções fúngicas e creatinina sérica > 2,5 mg/dL na condição basal**



[ ] = Número de pacientes em cada ponto de tempo.

Nota: As curvas não representam a evolução clínica de um paciente, mas sim a evolução clínica de uma coorte de pacientes em um estudo aberto.

Em um estudo randomizado de ABELCET® para o tratamento de candidíase invasiva em pacientes com função renal normal ao início do estudo, a incidência de nefrotoxicidade foi significativamente menor no grupo tratado com ABELCET® na dose de 5 mg/kg/dia do que no grupo tratado com anfotericina B convencional na dose de 0,7 mg/kg/dia.

Apesar de geralmente observar-se menor nefrotoxicidade de ABELCET® na dose de 5 mg/kg/dia quando comparado com terapia com anfotericina B convencional na dose de 0,6-1,0 mg/kg/dia, é possível, ainda assim, verificar-se toxicidade renal dose-limitante com ABELCET®. A toxicidade renal de doses superiores a 5 mg/kg/dia de ABELCET® não foi formalmente estudada.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Antimicóticos para Uso Sistêmico.

Código ATC: J02AA01.

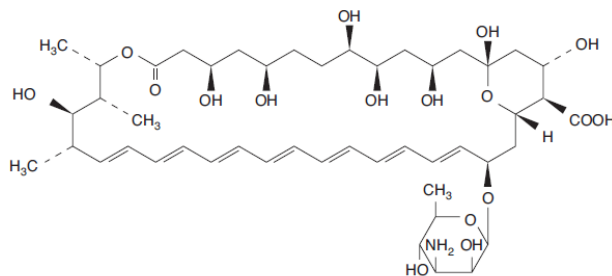
ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) é uma suspensão estéril, apirrogênica, para infusão intravenosa.

ABELCET® consiste de anfotericina B complexada com dois fosfolípidios em razão molar de fármaco-lípido de 1:1. Os dois fosfolípidios, L- $\alpha$ -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) e L- $\alpha$ -dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), estão presentes em razão molar de 7:3. ABELCET® é uma suspensão amarela e opaca, com pH entre 5 e 7.

Nota: A encapsulação lipossomal ou a incorporação em um complexo lipídico pode afetar substancialmente as propriedades funcionais do fármaco, em comparação às propriedades do fármaco não encapsulado ou não complexado a lípidios. Adicionalmente, diferentes produtos lipossomais ou complexos lipídicos diferentes, com um mesmo princípio ativo, podem diferir na composição química e na forma física do componente lipídico. Tais diferenças podem afetar as propriedades funcionais dos medicamentos.

A anfotericina B, um polieno, é um antibiótico antifúngico produzido por uma cepa de *Streptomyces nodosus*. É quimicamente designado como: [1R-(1R\*,3S\*,5R\*,6R\*,9R\*,11R\*,15S\*,16R\*,17R\*,18S\*,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R\*,35S\*,36R\*,37S\*)]-33-[(3-Amino-3,6-dideoxi-b-D-manopirasonil)oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahidroxi-15,16,18-trimetil-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaeno-36-ácido carboxílico.

Apresenta peso molecular de 924,09 e fórmula molecular C<sub>47</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>17</sub>. Sua fórmula estrutural é:



#### Propriedades Farmacodinâmicas

##### Mecanismo de Ação

O princípio ativo de ABELCET®, a anfotericina B, age através ligação aos esteroides da membrana celular de fungos suscetíveis, resultando em uma alteração da permeabilidade da membrana. As membranas celulares dos mamíferos também contêm esteroides, acreditando-se que os danos às células humanas ocorrem por intermédio do mesmo mecanismo de ação.

#### Atividade *in vitro* e *in vivo*

ABELCET<sup>®</sup> mostrou atividade *in vitro* contra *Aspergillus* sp. (n=3) e *Candida* sp. (n=10), com CIMs geralmente < 1 µg/mL. Dependendo das espécies e cepas de *Aspergillus* e *Candida* testadas, diferenças significativas *in vitro* na suscetibilidade à anfotericina B (CIMs variando de 0,1 a > 10 µg/ml) foram relatadas. Entretanto, não foram estabelecidas técnicas padronizadas para testes de suscetibilidade de agentes antifúngicos, e os resultados dos estudos de suscetibilidade necessariamente não se correlacionam com os resultados clínicos.

ABELCET<sup>®</sup> é ativo em modelos animais contra *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *C. guilliermondi*, *C. stellatoideae* e *C. tropicalis*, *Cryptococcus* sp., *Coccidioidomyces* sp., *Histoplasma* sp. e *Blastomyces* sp., nos quais os objetivos foram a eliminação dos microrganismos do(s) órgão(s) alvo(s) e/ou o aumento da sobrevida dos animais infectados.

#### Propriedades Farmacocinéticas

O ensaio usado para dosar a anfotericina B no sangue após a administração de ABELCET<sup>®</sup> não distingue a anfotericina B complexada com fosfolípidios, de ABELCET<sup>®</sup>, da anfotericina B não complexada.

A farmacocinética da anfotericina B após a administração de ABELCET<sup>®</sup> é não linear. O volume de distribuição e a depuração do sangue aumentam com o aumento da dose de ABELCET<sup>®</sup>, resultando em aumentos não proporcionais das concentrações sanguíneas de anfotericina B na faixa de doses de 0,6 - 5,0 mg/kg/dia. Os parâmetros farmacocinéticos da anfotericina B no sangue total após a administração de ABELCET<sup>®</sup> e desoxicolato de anfotericina B são:

Parâmetros farmacocinéticos da anfotericina B no sangue total em pacientes aos quais se administraram doses múltiplas de ABELCET <sup>®</sup> ou desoxicolato de anfotericina B		
Parâmetro farmacocinético	ABELCET <sup>®</sup> 5,0 mg/kg/dia por 5-7 dias Média ± SD	anfotericina B 0,6 mg/kg/dia por 42 dias <sup>1</sup> Média ± SD
Concentração máxima (µg/ml)	1,7 ± 0,8 (n=10) <sup>2</sup>	1,1 ± 0,2 (n=5)
Concentração ao final do intervalo entre as doses (µg/ml)	0,6 ± 0,3 (n=10) <sup>2</sup>	0,4 ± 0,2 (n=5)
Área sob a curva concentração sanguínea/tempo (AUC <sub>0-24h</sub> ) (µg*h/mL)	14 ± 7 (n=14) <sup>2,3</sup>	17,1 ± 5 (n=5)
Depuração (mL/h*kg)	436 ± 188,5 (n=14) <sup>2,3</sup>	38 ± 15 (n=5)
Volume de distribuição aparente (Vd <sub>área</sub> ) (L/kg)	131 ± 57,7 (n=8) <sup>3</sup>	5 ± 2,8 (n=5)
Meia-vida de eliminação terminal (h)	173,4 ± 78 (n=8) <sup>3</sup>	91,1 ± 40,9 (n=5)
Quantidade excretada na urina nas 24 horas após a última dose (% da dose) <sup>4</sup>	0,9 ± 0,4 (n=8) <sup>3</sup>	9,6 ± 2,5 (n=8)

<sup>1</sup> Dados de pacientes com leishmaniose mucocutânea. Velocidade de infusão de 0,25 mg/kg/h.

<sup>2</sup> Dados de estudos em pacientes com câncer citologicamente comprovado sendo tratados com quimioterapia ou pacientes neutropênicos com infecção fúngica presumida ou comprovada. Velocidade de infusão de 2,5 mg/kg/h.

<sup>3</sup> Dados de pacientes com leishmaniose mucocutânea. Velocidade de infusão de 4 mg/kg/h.

<sup>4</sup> Percentagem da dose excretada em 24 horas após a última dose.

O grande volume de distribuição e a alta depuração sanguínea da anfotericina B após administração de ABELCET<sup>®</sup> provavelmente refletem captação pelos tecidos. A longa meia-vida de eliminação final provavelmente reflete uma lenta redistribuição dos tecidos. Embora a anfotericina B seja excretada lentamente, existe uma pequena acumulação no sangue após administração de múltiplas doses. A AUC da anfotericina B aumentou aproximadamente 34% a partir do dia 1 após a administração de ABELCET<sup>®</sup>, na dose de 5 mg/kg/dia durante 7 dias. Os efeitos do gênero ou da raça sobre a farmacocinética de ABELCET<sup>®</sup> não foram estudados.

As concentrações tissulares de anfotericina B (descritas na tabela abaixo) foram obtidas da autópsia de um paciente submetido a transplante cardíaco que recebeu três doses de ABELCET<sup>®</sup> de 5,3 mg/kg/dia:

Concentrações Tissulares	
Órgão	Concentração Tissular de anfotericina B (µg/g)
Baço	290
Pulmão	222
Fígado	196
Nódulos Linfáticos	7,6
Rim	6,9
Coração	5
Cérebro	1,6

Este padrão de distribuição é consistente com o observado em estudos pré-clínicos em cães, nos quais as maiores concentrações de anfotericina B, após administração de ABELCET<sup>®</sup>, foram observadas no fígado, baço e pulmão; entretanto, a relação entre as concentrações tissulares de anfotericina B, quando administrada como ABELCET<sup>®</sup>, e sua atividade biológica é desconhecida.

#### Populações Especiais

**Insuficiência Hepática:** O efeito da insuficiência hepática sobre a disponibilidade de ABELCET® não é conhecido, porém observa-se em estudo que mesmo quando há comprometimento hepático por infecção fúngica invasiva, as enzimas hepáticas se mantiveram inalteradas na vigência do tratamento e a concentração hepática de ABELCET® permaneceu alta.

Pacientes com insuficiência hepática devido à infecção, doença do enxerto contra o hospedeiro, outras doenças hepáticas ou administração concomitante de fármacos hepatotóxicos foram tratados com sucesso com ABELCET®.

**Insuficiência Renal:** Estudos demonstram a segurança de ABELCET® em pacientes com insuficiência renal, e mesmo em pacientes com tendência à disfunção renal. A dose ideal não foi estabelecida, mesmo assim, os estudos relatam que não existe dose limite para a nefrotoxicidade, mesmo sendo essa dose maior que 5 mg/kg/dia. Conclui-se ainda que os níveis séricos de creatinina devem ser monitorados durante o tratamento.

Sendo ABELCET® uma droga potencialmente nefrotóxica, deve ser realizado 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. Os níveis séricos de potássio e magnésio séricos devem ser monitorados regularmente.

Hemodiálise ou diálise peritoneal não aumentam visivelmente a taxa de eliminação da anfotericina B.

**Pacientes Idosos:** A farmacocinética e a farmacodinâmica em pacientes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) não foram estudadas, entretanto infecções fúngicas sistêmicas têm sido tratadas em pacientes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) em doses comparáveis à dose recomendada para o peso corporal.

**Pacientes Pediátricos:** Estudos em pacientes pediátricos indicam que a eficácia do tratamento foi mantida tanto nas doses mínimas como nas doses máximas. Além disso, a toxicidade foi diminuída nas doses menores. ABELCET® foi estudado em neonatos e foi constatado que o medicamento é seguro e eficaz no tratamento nesta faixa etária com candidíase invasiva na dosagem de 2,5 mg/kg/dia à 5 mg/kg/dia. Os resultados deste estudo indicaram que não há diferença na disposição de ABELCET® em neonatos e grupos de outras idades.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à anfotericina B ou a qualquer componente da formulação, a não ser que, na opinião do médico, o benefício do tratamento supere o risco de hipersensibilidade.

**ABELCET® é um medicamento classificado na categoria de risco C na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Foram relatados casos de anafilaxia com desoxicolato de anfotericina B e outros produtos que contêm anfotericina B. Casos de anafilaxia foram relatados após uso de ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) com incidência inferior a 0,1%. Caso ocorra dificuldade respiratória grave, a infusão deve ser suspensa imediatamente; o paciente não deve receber outras infusões de ABELCET®.

Assim como com qualquer produto que contenha anfotericina B, a administração inicial de ABELCET® deve ser realizada sob observação clínica estrita por profissionais com treinamento adequado.

##### Reações de hipersensibilidade à infusão

Reações relacionadas à infusão, incluindo pirexia e calafrios, relatadas após a administração de ABELCET® são geralmente leves ou moderadas, e são normalmente relatadas durante os dois primeiros dias de administração (vide item “9. Reações Adversas”). Tais reações geralmente diminuem após alguns dias de tratamento e devem ser consideradas medidas cautelares de prevenção ou tratamento dessas reações para pacientes em tratamento com ABELCET®. Tratamento com dose diária de ácido acetilsalicílico, antipiréticos, anti-histamínicos e antieméticos foi relatado como bem sucedido na prevenção ou tratamento destas reações.

A infusão foi raramente associada a casos de hipotensão, broncoespasmo, arritmias, choque, dor no peito e, em certos pacientes, uma diminuição na saturação de oxigênio e cianose.

##### Infecções fúngicas sistêmicas

ABELCET® não deve ser utilizado para tratamento de infecções fúngicas comuns, superficiais ou infecções fúngicas somente detectáveis a partir de testes cutâneos ou sorológicos.

##### Exames laboratoriais

Os níveis de creatinina sérica devem ser monitorados a intervalos frequentes durante a terapia com ABELCET® (vide item “8. Reações Adversas”). É também recomendável o monitoramento regular da função hepática, eletrólitos séricos (particularmente magnésio e potássio) e hemograma completo.

Pacientes que iniciaram o tratamento com ABELCET® com altos níveis de creatinina sérica ( $> 2,5$  mg/dL) apresentaram decréscimo estatisticamente significativo ( $p \leq 0,0003$ ) no nível sérico de creatinina a partir da condição basal nas semanas 1 à 6 do tratamento com ABELCET®.

### **Carcinogênese, mutagênese e redução da fertilidade**

Não foram realizados estudos de longo prazo, em animais, para avaliar o potencial carcinogênico de ABELCET®.

Para avaliar o potencial mutagênico de ABELCET® foram conduzidos os seguintes estudos *in vitro* (com e sem ativação metabólica) e *in vivo*: ensaio de mutação reversa bacteriana, ensaio de mutação de progressão do linfoma em camundongo, ensaio de aberração cromossômica em células CHO e ensaio *in vivo* de micronúcleos em camundongo. ABELCET® não apresentou efeitos mutagênicos em quaisquer dos ensaios. Os estudos demonstraram que ABELCET® não teve qualquer impacto sobre a fertilidade dos ratos machos e fêmeas, em doses até 0,32 vezes a dose humana recomendada (com base no parâmetro área de superfície corporal).

### **Gravidez**

Estudos sobre a reprodução em ratos e coelhos, com doses até 0,64 vezes a dose humana, não revelaram danos aos fetos. Uma vez que os estudos sobre a reprodução, em animais, não são sempre preditivos da resposta humana e como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, ABELCET® somente deve ser utilizado durante a gravidez se os benefícios do tratamento superem os riscos à mãe e ao feto.

### **Amamentação**

Não se sabe se ABELCET® é excretado no leite materno. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e tendo em vista o potencial de reações adversas graves relacionadas ao uso de ABELCET® em lactentes alimentados ao seio, deve-se decidir entre a suspensão da amamentação ou o uso do fármaco, levando em conta a necessidade do tratamento.

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

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

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

Pacientes Idosos: Quarenta e nove pacientes idosos, com idade acima de 65 anos, foram tratados com ABELCET® na dose de 5 mg/kg/dia, em dois estudos abertos e em um estudo de grupo único, prospectivo e menor. Nenhum evento adverso grave inesperado foi relatado.

Uso pediátrico: Cento e onze crianças (2 foram recrutadas duas vezes e contadas como pacientes separados), com idades de 16 anos ou menos, onze das quais tinham menos de 1 ano, foram tratadas com ABELCET®, na dose de 5 mg/kg/dia, em dois estudos abertos e em um pequeno estudo prospectivo de braço único. Em um estudo monocêntrico, 5 crianças com candidíase hepatoesplênica foram tratadas eficazmente com 2,5 mg/kg/dia de ABELCET®. Não foram reportados eventos adversos graves 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 2,5 mg/kg/dia a 5 mg/kg/dia. Os resultados deste estudo indicaram que não há diferença na disposição de ABELCET® em neonatos e grupos de outras idades.

### **Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas**

Os efeitos do ABELCET® sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas não foi estudado.

Algumas das reações adversas de ABELCET® (vide item “8. Reações Adversas”) podem alterar a capacidade do paciente de dirigir e operar máquinas. No entanto, a condição clínica da maioria dos pacientes tratados com ABELCET® não permite dirigir e operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram conduzidos estudos formais de interação de ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) com outros fármacos. Entretanto, quando administrados concomitantemente, os fármacos descritos abaixo são conhecidos por interagir com a anfotericina B, podendo assim, interagir com ABELCET®:

### **Interações medicamento-medimento**

#### 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®.

#### Corticosteroides e corticotropina (ACTH)

O uso concomitante de corticosteroides ou corticotropina com anfotericina B pode potencializar a hipocalcemia, podendo 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 interação medicamentosa de medicamentos contendo anfotericina B indicam que pacientes recebendo anfotericina B concomitantemente com altas doses de ciclosporina A apresentaram aumento da creatinina sérica, causada por administração simultânea destes dois fármacos. No entanto, ABELCET® mostrou ser menos nefrotóxico do que a anfotericina B convencional.

#### Glicosídeos digitálicos

O uso concomitante com 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®.

#### Imidazóis (p.ex.: cetoconazol, miconazol, clotrimazol, fluconazol)

Antagonismo entre anfotericina B e derivados imidazólicos tais como miconazol e cetoconazol, que inibem a síntese de ergosterol, foi reportado tanto em estudos *in vitro* quanto em animais *in vivo*. A importância clínica destes achados não foi determinada.

#### Outros medicamentos nefrotóxicos

O uso simultâneo de anfotericina B e agentes tais como aminoglicosídeos e pentamidina podem aumentar o potencial de toxicidade renal droga-induzida. O uso simultâneo de ABELCET® e aminoglicosídeos ou pentamidina requer muito cuidado. Recomenda-se monitoração intensiva da função renal em pacientes que requeiram qualquer combinação de medicamentos nefrotóxicos.

#### Relaxantes musculoesqueléticos

A hipocalcemia induzida pela anfotericina B pode aumentar o efeito curarizante dos relaxantes músculos-esqueléticos (tubocurarina, por exemplo). Quando administrados simultaneamente com ABELCET®, os níveis de potássio sérico devem ser monitorados a intervalos frequentes.

#### Zidovudina

Mielotoxicidade exacerbada e nefrotoxicidade foram observadas em cães que receberam administração simultânea de ABELCET® (1,5 ou 5,0 mg/kg/dia) e zidovudina durante 30 dias. Ao se usar zidovudina e ABELCET® simultaneamente, as funções renais e hematológicas devem ser monitoradas a intervalos frequentes.

#### **Interações medicamento-exame laboratorial**

##### Transfusões de leucócitos

Toxicidade pulmonar aguda foi relatada em pacientes recebendo anfotericina B convencional e transfusões de leucócitos. Não se deve administrar, ao mesmo tempo, transfusões de leucócitos e ABELCET®.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser conservado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), sem congelar, protegido da luz.

Manter o frasco-ampola dentro do cartucho externo até o momento do uso.

**Depois de aberto, a suspensão diluída de ABELCET® em solução glicosada a 5% somente poderá ser utilizada em até 48 horas quando armazenada sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) e por um período adicional de 6 horas em temperatura ambiente.**

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamentos com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Características físicas e organolépticas: ABELCET® é uma suspensão opaca, de cor amarela, estéril, apirogênica, para infusão intravenosa.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Ao iniciar o tratamento pela primeira vez, uma dose teste de ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) deve ser administrada imediatamente antes da primeira infusão.

#### **Posologia**

A dose diária recomendada para adultos e crianças (incluindo neonatos prematuros) é de 1,0 a 5,0 mg/kg/dia, em uma única infusão a uma taxa de 2,5 mg/kg/h. Para infecções fúngicas do sistema nervoso central (SNC), o tempo de tratamento é de 2 a 6 semanas dependendo da resposta clínica.

No caso de infecções sistêmicas graves a duração do tratamento deve ser de no mínimo 14 dias.

A dosagem de ABELCET® deve ser ajustada de acordo com as necessidades específicas de cada paciente:

- Micoses sistêmicas: A terapia usualmente é instituída a uma dose de 1,0 mg/kg/dia, podendo ser aumentada até 5,0 mg/kg/dia conforme a necessidade do paciente.
- Leishmaniose visceral: Poderá ser usada a dose de 3 mg/kg/dia por 5 a 10 dias.

- c) Infecção fúngica sistêmica em pacientes pediátricos: A dose recomendada é de 2,0 a 5,0 mg/kg/dia.
- d) Pacientes idosos: Pacientes idosos devem ser tratados comparando as doses recomendadas e o peso corporal.
- e) Pacientes diabéticos: ABELCET® pode ser administrado em pacientes diabéticos em doses comparáveis às doses recomendadas considerando o peso corporal do paciente.
- f) Pacientes com insuficiência renal ou hepática: infecções fúngicas sistêmicas em pacientes com insuficiência renal ou hepática foram tratadas com ABELCET® com dose comparável à dose recomendada considerando o peso corporal do paciente.
- g) Pacientes pediátricos (uso em crianças e adolescentes): infecções fúngicas sistêmicas foram tratadas com sucesso com ABELCET® em pacientes pediátricos com idade entre 1 mês e 16 anos com doses comparáveis às doses recomendadas para adultos, considerando o peso corporal do paciente.
- Não há dados suficientes disponíveis sobre eficácia e segurança em bebês com idade inferior a um mês.
- Não há dados disponíveis sobre eficácia e segurança do uso de ABELCET® em recém-nascidos prematuros sofrendo de infecções fúngicas devido a espécies de aspergillus.

#### Modo de Usar

O medicamento ABELCET® é estéril, portanto, as técnicas de assepsia e antisepsia devem ser rigorosamente observadas durante todo o manuseio do produto, uma vez que a formulação de ABELCET® não contém nenhum agente conservante microbiológico.

#### Preparação para Infusão:

1. Agitar o frasco suavemente até que não haja evidência de qualquer sedimento amarelo no fundo.
2. Retirar a dose adequada de ABELCET® do número necessário de frascos, em uma ou mais seringas estéreis usando uma agulha calibre 18.
3. Remover a agulha de cada seringa preenchida com ABELCET® substituindo-a pela agulha-filtro de 5 µm fornecida com cada frasco do produto. Pode-se usar uma única agulha-filtro para filtrar o conteúdo de até quatro frascos de 100 mg.
4. 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.
5. A concentração final da infusão deve ser de 1 mg/mL. Em pacientes pediátricos e naqueles com doença cardiovascular ou restrição hídrica o medicamento pode ser diluído em solução glicosada a 5% até uma concentração final máxima para infusão de 2 mg/mL.
6. Antes da infusão, homogeneizar a bolsa até que o conteúdo esteja completamente misturado. Caso o tempo de infusão exceda 2 horas, misturar o conteúdo da bolsa de infusão, homogeneizando-a a cada 2 horas.
7. Devido à alta viscosidade da solução glicosada a 5% e à indicação de uma velocidade máxima de infusão de 2,5 mg/kg/h, é recomendando o uso de uma bomba de infusão para maior controle sobre este parâmetro.

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®.

**CUIDADO: NÃO DILUIR COM SOLUÇÕES SALINAS. NÃO MISTURAR COM OUTROS MEDICAMENTOS OU ELETRÓLITOS, uma vez que a compatibilidade de ABELCET® com esses produtos não foi estabelecida. O acesso intravenoso existente deve ser lavado com solução glicosada a 5% antes da infusão de ABELCET®, ou um acesso separado deve ser usado para a infusão. NÃO USAR UM FILTRO DE LINHA.**

A suspensão diluída, pronta para o uso, é estável por até 48 horas de 2°C à 8°C e por um período adicional de 6 horas em temperatura ambiente.

Não há estudos de ABELCET® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

**ATENÇÃO: NÃO SUBSTITUA A PRESCRIÇÃO DE ABELCET® POR OUTRA FORMULAÇÃO DE ANFOTERICINA B, uma vez que as formulações de anfotericina B disponíveis no mercado apresentam doses e métodos de administração diferentes e, portanto, não são intercambiáveis.**

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Como todos os medicamentos, ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) pode causar efeitos indesejáveis, embora nem todos os apresentem.

As reações adversas mais comumente relatadas em estudos clínicos controlados e abertos foram calafrios (16%), aumento de creatinina sérica (13%), pirexia (10%), hipocalcemia (9%), náusea (7%) e vômito (6%).

As reações adversas estão classificadas pela frequência segundo as seguintes convenções: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ); desconhecida (frequência não pôde ser estimada com base dos dados disponíveis). As reações adversas listadas a seguir foram relacionadas ao tratamento com ABELCET® durante estudos clínicos e/ou período pós-comercialização:





#### Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático

Comum: Trombocitopenia, anemia

#### Distúrbios do Sistema Imunológico

Incomum: Resposta anafilática

#### Distúrbios do Metabolismo e Nutricionais

Comum: Hiperbilirrubinemia, distúrbio eletrolítico (incluindo hipocalemia, hipercalemia e hipomagnesemia)

#### Distúrbios do Sistema Nervoso

Comum: Cefaleia, tremor

Incomum: Convulsão, neuropatia

#### Distúrbios Cardíacos

Comum: Taquicardia, arritmias cardíacas

Incomum: Parada cardiorrespiratória

#### Distúrbios Vasculares

Comum: Hipertensão, hipotensão

Incomum: Choque

#### Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino

Comum: Dispneia, asma

Incomum: Insuficiência respiratória

Desconhecido: Broncoespasmo

#### Distúrbios Gastrointestinais

Comum: Náusea, vômito, dor abdominal

#### Distúrbios Hepatobiliares

Comum: Alteração de testes de função hepática

#### Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo

Comum: *Rash* cutâneo

Incomum: Prurido

Desconhecido: Dermatite esfoliativa

#### Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conectivo

Incomum: Mialgia

#### Distúrbios Renais e Urinários

Comum: Deficiência renal (incluindo insuficiência renal)

Desconhecido: Hipostenúria, acidose tubular renal, diabetes insipidus nefrogênico

#### Distúrbios Gerais e do Local de Administração

Muito comum: Calafrios, pirexia

Incomum: Reação no local de administração

#### Investigações

Muito comum: Aumento de creatinina sérica

Comum: Aumento sanguíneo da fosfatase alcalina, uremia

Reações de hipersensibilidade à infusão foram associadas a dor abdominal, náusea, vômito, mialgia, prurido, *rash* maculopapular, pirexia, hipotensão, choque, broncoespasmo, insuficiência respiratória, dor no peito e em certos pacientes uma diminuição na saturação de oxigênio e cianose (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Testes de função hepática anormais foram relatados após o uso de ABELCET® e outros medicamentos contendo anfotericina B associado a outros fatores, tais como infecção, hiperalimentação, administração concomitante com fármacos hepatotóxicos e doença do enxerto contra o hospedeiro.

#### População pediátrica

As reações adversas observadas em pacientes pediátricos e adolescentes são semelhantes às observadas em pacientes adultos.

#### Outras populações especiais



Em um estudo randomizado controlado incluindo pacientes com idade superior a 65 anos, o perfil de reações adversas foi semelhante ao observado em adultos com idade inferior a 65 anos. Exceções importantes foram hipercreatinemia e dispneia, que foram observadas com maior frequência em pacientes com idade superior a 65 anos tanto com uso de ABELCET® quanto com o uso de anfotericina B.

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

#### **10. SUPERDOSE**

Doses de ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) de até 10 mg/kg/dia foram administradas durante os estudos clínicos sem toxicidade dose-dependente aparente.

As reações adversas de superdose relatadas com ABELCET® foram consistentes com aquelas relatadas durante os estudos clínicos com as doses recomendadas (vide item “8. Reações Adversas”). Adicionalmente, convulsão e bradicardia foram apresentadas por um paciente pediátrico que recebeu dose de 25 mg/kg.

Em caso de superdose, o estado do paciente (em particular as funções cardiopulmonar, renal e hepática, assim como a contagem de eletrólitos séricos) deve ser monitorado e medidas de suporte devem ser iniciadas de acordo. Não existe antídoto específico para anfotericina B.

Caso se suspeite de superdosagem, descontinuar o tratamento, monitorar o estado clínico do paciente e instituir as medidas de apoio necessárias. ABELCET® não é eliminado com a hemodiálise.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **DIZERES LEGAIS**

MS n°: 1.5573.0034

Farm. Resp.: Fernanda de Carvalho Ferreira Manfredini- CRF-SP n°: 61.972

#### **Fabricado por:**

Exelead, Inc.

Indianapolis - EUA

#### **Importado por:**

Teva Farmacêutica Ltda.

Av. Guido Caloi, 1935 - Prédio B - 1º Andar

São Paulo - SP

CNPJ n° 05.333.542/0001-08

® Marca registrada de Cephalon Limited.

#### **Atendimento ao Consumidor:**

SAC Teva 0800-777-8382

www.tevabrasil.com.br

#### **VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/08/2023.**



**ABELCET<sup>®</sup>**  
**complexo lipídico de anfotericina B**  
**5 mg/mL**

**APRESENTAÇÕES**

Suspensão injetável 5 mg/mL.

ABELCET<sup>®</sup> (complexo lipídico de anfotericina B) é apresentado em embalagem contendo 1 frasco-ampola de 20 mL de suspensão injetável estéril, para uso único, acompanhado de 1 agulha-filtro de 5µm.

**USO INTRAVENOSO**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

**COMPOSIÇÃO**

Cada mL da suspensão injetável de ABELCET<sup>®</sup> (complexo lipídico de anfotericina B) contém:

anfotericina B ..... 5 mg

Excipientes: dimiristil fosfatidilcolina (DMPC), dimiristil fosfatidilglicerol (DMPG), cloreto de sódio, água para injetáveis.

**INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

ABELCET<sup>®</sup> (complexo lipídico de anfotericina B) é indicado para o tratamento de candidíase invasiva grave e também como terapia de segunda linha para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas graves em pacientes que não responderam à anfotericina B convencional ou outros agentes antifúngicos sistêmicos, naqueles que apresentam comprometimento renal ou outras contraindicações à anfotericina B convencional ou em pacientes que desenvolveram nefrotoxicidade associada à anfotericina B. O tratamento com ABELCET<sup>®</sup> é indicado como tratamento de segunda linha para aspergilose invasiva, meningite criptocócica e criptococose disseminada em pacientes com HIV, leishmaniose cutânea e visceral em pacientes com HIV, fusariose, coccidiomicose, paracoccidioidomicose, histoplasmose, zigomicose e blastomicose.

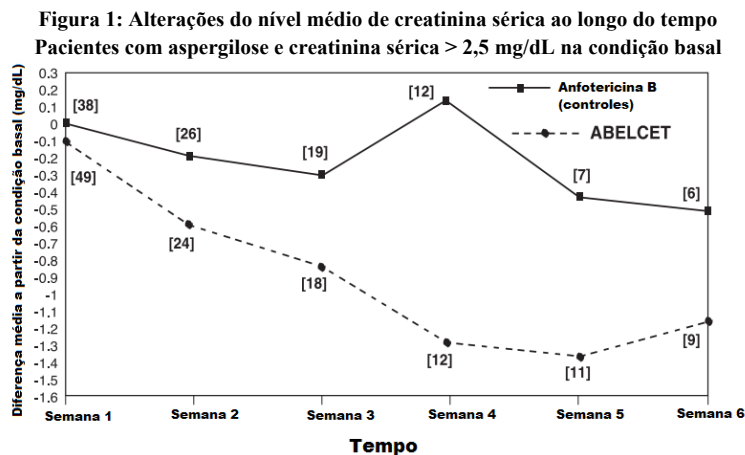
**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Infecções Fúngicas**

Duzentos e oitenta e dois pacientes refratários ou intolerantes à anfotericina B convencional, ou para os quais esta mostrou-se nefrotóxica, portadores de aspergiloses (n=111), candidíases (n=87), zigomicoses (n=25), criptococoses (n=16), fusarioses (n=11) e outras infecções fúngicas, foram tratados com ABELCET<sup>®</sup> (complexo lipídico de anfotericina B) em três estudos abertos. Os resultados destes estudos demonstraram a efetividade de ABELCET<sup>®</sup> no tratamento de infecções fúngicas invasivas.

**Efeitos sobre a função renal**

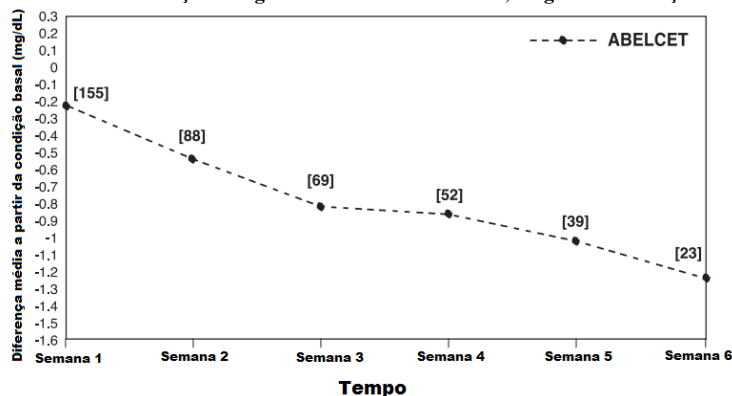
Pacientes com aspergilose que iniciaram o tratamento com ABELCET<sup>®</sup> com níveis de creatinina sérica acima de 2,5 mg/dL apresentaram declínio do nível deste parâmetro durante o tratamento (Figura 1). Em um estudo retrospectivo de controle os níveis de creatinina sérica de pacientes tratados com ABELCET<sup>®</sup> apresentaram-se mais baixos quando comparados com os níveis dos pacientes tratados com anfotericina B convencional (Figura 1).



[ ] = Número de pacientes em cada ponto de tempo.

Nota: As curvas não representam a evolução clínica de um paciente, mas sim a evolução clínica de uma coorte de pacientes em um estudo aberto.

**Figura 2: Alterações do nível médio de creatinina sérica ao longo do tempo**  
**Pacientes com infecções fúngicas e creatinina sérica > 2,5 mg/dL na condição basal**



[ ] = Número de pacientes em cada ponto de tempo.

Nota: As curvas não representam a evolução clínica de um paciente, mas sim a evolução clínica de uma coorte de pacientes em um estudo aberto.

Em um estudo randomizado de ABELCET® para o tratamento de candidíase invasiva em pacientes com função renal normal ao início do estudo, a incidência de nefrotoxicidade foi significativamente menor no grupo tratado com ABELCET® na dose de 5 mg/kg/dia do que no grupo tratado com anfotericina B convencional na dose de 0,7 mg/kg/dia.

Apesar de geralmente observar-se menor nefrotoxicidade de ABELCET® na dose de 5 mg/kg/dia quando comparado com terapia com anfotericina B convencional na dose de 0,6-1,0 mg/kg/dia, é possível, ainda assim, verificar-se toxicidade renal dose-limitante com ABELCET®. A toxicidade renal de doses superiores a 5 mg/kg/dia de ABELCET® não foi formalmente estudada.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo Farmacoterapêutico: Antimicóticos para Uso Sistêmico.

Código ATC: J02AA01.

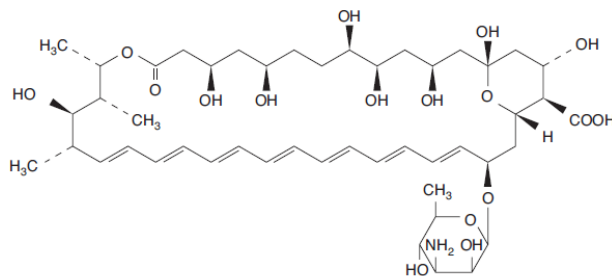
ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) é uma suspensão estéril, apirrogênica, para infusão intravenosa.

ABELCET® consiste de anfotericina B complexada com dois fosfolípidios em razão molar de fármaco-lípido de 1:1. Os dois fosfolípidios, L- $\alpha$ -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC) e L- $\alpha$ -dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), estão presentes em razão molar de 7:3. ABELCET® é uma suspensão amarela e opaca, com pH entre 5 e 7.

Nota: A encapsulação lipossomal ou a incorporação em um complexo lipídico pode afetar substancialmente as propriedades funcionais do fármaco, em comparação às propriedades do fármaco não encapsulado ou não complexado a lípidios. Adicionalmente, diferentes produtos lipossomais ou complexos lipídicos diferentes, com um mesmo princípio ativo, podem diferir na composição química e na forma física do componente lipídico. Tais diferenças podem afetar as propriedades funcionais dos medicamentos.

A anfotericina B, um polieno, é um antibiótico antifúngico produzido por uma cepa de *Streptomyces nodosus*. É quimicamente designado como: [1R-(1R\*,3S\*,5R\*,6R\*,9R\*,11R\*,15S\*,16R\*,17R\*,18S\*,19E,21E,23E,25E,27E,29E,31E,33R\*,35S\*,36R\*,37S\*)]-33-[(3-Amino-3,6-dideoxi-b-D-manopirasonil)oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahidroxi-15,16,18-trimetil-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriaconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaeno-36-ácido carboxílico.

Apresenta peso molecular de 924,09 e fórmula molecular C<sub>47</sub>H<sub>73</sub>NO<sub>17</sub>. Sua fórmula estrutural é:



#### Propriedades Farmacodinâmicas

##### Mecanismo de Ação

O princípio ativo de ABELCET®, a anfotericina B, age através ligação aos esteroides da membrana celular de fungos suscetíveis, resultando em uma alteração da permeabilidade da membrana. As membranas celulares dos mamíferos também contêm esteroides, acreditando-se que os danos às células humanas ocorrem por intermédio do mesmo mecanismo de ação.

#### Atividade *in vitro* e *in vivo*

ABELCET<sup>®</sup> mostrou atividade *in vitro* contra *Aspergillus* sp. (n=3) e *Candida* sp. (n=10), com CIMs geralmente < 1 µg/mL. Dependendo das espécies e cepas de *Aspergillus* e *Candida* testadas, diferenças significativas *in vitro* na suscetibilidade à anfotericina B (CIMs variando de 0,1 a > 10 µg/ml) foram relatadas. Entretanto, não foram estabelecidas técnicas padronizadas para testes de suscetibilidade de agentes antifúngicos, e os resultados dos estudos de suscetibilidade necessariamente não se correlacionam com os resultados clínicos.

ABELCET<sup>®</sup> é ativo em modelos animais contra *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *C. guilliermondi*, *C. stellatoidea* e *C. tropicalis*, *Cryptococcus* sp., *Coccidioidomyces* sp., *Histoplasma* sp. e *Blastomyces* sp., nos quais os objetivos foram a eliminação dos microrganismos do(s) órgão(s) alvo(s) e/ou o aumento da sobrevida dos animais infectados.

#### Propriedades Farmacocinéticas

O ensaio usado para dosar a anfotericina B no sangue após a administração de ABELCET<sup>®</sup> não distingue a anfotericina B complexada com fosfolípidios, de ABELCET<sup>®</sup>, da anfotericina B não complexada.

A farmacocinética da anfotericina B após a administração de ABELCET<sup>®</sup> é não linear. O volume de distribuição e a depuração do sangue aumentam com o aumento da dose de ABELCET<sup>®</sup>, resultando em aumentos não proporcionais das concentrações sanguíneas de anfotericina B na faixa de doses de 0,6 - 5,0 mg/kg/dia. Os parâmetros farmacocinéticos da anfotericina B no sangue total após a administração de ABELCET<sup>®</sup> e desoxicolato de anfotericina B são:

Parâmetros farmacocinéticos da anfotericina B no sangue total em pacientes aos quais se administraram doses múltiplas de ABELCET <sup>®</sup> ou desoxicolato de anfotericina B		
Parâmetro farmacocinético	ABELCET <sup>®</sup> 5,0 mg/kg/dia por 5-7 dias Média ± SD	anfotericina B 0,6 mg/kg/dia por 42 dias <sup>1</sup> Média ± SD
Concentração máxima (µg/ml)	1,7 ± 0,8 (n=10) <sup>2</sup>	1,1 ± 0,2 (n=5)
Concentração ao final do intervalo entre as doses (µg/ml)	0,6 ± 0,3 (n=10) <sup>2</sup>	0,4 ± 0,2 (n=5)
Área sob a curva concentração sanguínea/tempo (AUC <sub>0-24h</sub> ) (µg*h/mL)	14 ± 7 (n=14) <sup>2,3</sup>	17,1 ± 5 (n=5)
Depuração (mL/h*kg)	436 ± 188,5 (n=14) <sup>2,3</sup>	38 ± 15 (n=5)
Volume de distribuição aparente (Vd <sub>área</sub> ) (L/kg)	131 ± 57,7 (n=8) <sup>3</sup>	5 ± 2,8 (n=5)
Meia-vida de eliminação terminal (h)	173,4 ± 78 (n=8) <sup>3</sup>	91,1 ± 40,9 (n=5)
Quantidade excretada na urina nas 24 horas após a última dose (% da dose) <sup>4</sup>	0,9 ± 0,4 (n=8) <sup>3</sup>	9,6 ± 2,5 (n=8)

<sup>1</sup> Dados de pacientes com leishmaniose mucocutânea. Velocidade de infusão de 0,25 mg/kg/h.

<sup>2</sup> Dados de estudos em pacientes com câncer citologicamente comprovado sendo tratados com quimioterapia ou pacientes neutropênicos com infecção fúngica presumida ou comprovada. Velocidade de infusão de 2,5 mg/kg/h.

<sup>3</sup> Dados de pacientes com leishmaniose mucocutânea. Velocidade de infusão de 4 mg/kg/h.

<sup>4</sup> Percentagem da dose excretada em 24 horas após a última dose.

O grande volume de distribuição e a alta depuração sanguínea da anfotericina B após administração de ABELCET<sup>®</sup> provavelmente refletem captação pelos tecidos. A longa meia-vida de eliminação final provavelmente reflete uma lenta redistribuição dos tecidos. Embora a anfotericina B seja excretada lentamente, existe uma pequena acumulação no sangue após administração de múltiplas doses. A AUC da anfotericina B aumentou aproximadamente 34% a partir do dia 1 após a administração de ABELCET<sup>®</sup>, na dose de 5 mg/kg/dia durante 7 dias. Os efeitos do gênero ou da raça sobre a farmacocinética de ABELCET<sup>®</sup> não foram estudados.

As concentrações tissulares de anfotericina B (descritas na tabela abaixo) foram obtidas da autópsia de um paciente submetido a transplante cardíaco que recebeu três doses de ABELCET<sup>®</sup> de 5,3 mg/kg/dia:

Concentrações Tissulares	
Órgão	Concentração Tissular de anfotericina B (µg/g)
Baço	290
Pulmão	222
Fígado	196
Nódulos Linfáticos	7,6
Rim	6,9
Coração	5
Cérebro	1,6

Este padrão de distribuição é consistente com o observado em estudos pré-clínicos em cães, nos quais as maiores concentrações de anfotericina B, após administração de ABELCET<sup>®</sup>, foram observadas no fígado, baço e pulmão; entretanto, a relação entre as concentrações tissulares de anfotericina B, quando administrada como ABELCET<sup>®</sup>, e sua atividade biológica é desconhecida.

#### Populações Especiais

**Insuficiência Hepática:** O efeito da insuficiência hepática sobre a disponibilidade de ABELCET® não é conhecido, porém observa-se em estudo que mesmo quando há comprometimento hepático por infecção fúngica invasiva, as enzimas hepáticas se mantiveram inalteradas na vigência do tratamento e a concentração hepática de ABELCET® permaneceu alta.

Pacientes com insuficiência hepática devido à infecção, doença do enxerto contra o hospedeiro, outras doenças hepáticas ou administração concomitante de fármacos hepatotóxicos foram tratados com sucesso com ABELCET®.

**Insuficiência Renal:** Estudos demonstram a segurança de ABELCET® em pacientes com insuficiência renal, e mesmo em pacientes com tendência à disfunção renal. A dose ideal não foi estabelecida, mesmo assim, os estudos relatam que não existe dose limite para a nefrotoxicidade, mesmo sendo essa dose maior que 5 mg/kg/dia. Conclui-se ainda que os níveis séricos de creatinina devem ser monitorados durante o tratamento.

Sendo ABELCET® uma droga potencialmente nefrotóxica, deve ser realizado 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. Os níveis séricos de potássio e magnésio séricos devem ser monitorados regularmente.

Hemodiálise ou diálise peritoneal não aumentam visivelmente a taxa de eliminação da anfotericina B.

**Pacientes Idosos:** A farmacocinética e a farmacodinâmica em pacientes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) não foram estudadas, entretanto infecções fúngicas sistêmicas têm sido tratadas em pacientes idosos ( $\geq 65$  anos de idade) em doses comparáveis à dose recomendada para o peso corporal.

**Pacientes Pediátricos:** Estudos em pacientes pediátricos indicam que a eficácia do tratamento foi mantida tanto nas doses mínimas como nas doses máximas. Além disso, a toxicidade foi diminuída nas doses menores. ABELCET® foi estudado em neonatos e foi constatado que o medicamento é seguro e eficaz no tratamento nesta faixa etária com candidíase invasiva na dosagem de 2,5 mg/kg/dia à 5 mg/kg/dia. Os resultados deste estudo indicaram que não há diferença na disposição de ABELCET® em neonatos e grupos de outras idades.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida à anfotericina B ou a qualquer componente da formulação, a não ser que, na opinião do médico, o benefício do tratamento supere o risco de hipersensibilidade.

**ABELCET® é um medicamento classificado na categoria de risco C na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Foram relatados casos de anafilaxia com desoxicolato de anfotericina B e outros produtos que contêm anfotericina B. Casos de anafilaxia foram relatados após uso de ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) com incidência inferior a 0,1%. Caso ocorra dificuldade respiratória grave, a infusão deve ser suspensa imediatamente; o paciente não deve receber outras infusões de ABELCET®.

Assim como com qualquer produto que contenha anfotericina B, a administração inicial de ABELCET® deve ser realizada sob observação clínica estrita por profissionais com treinamento adequado.

##### Reações de hipersensibilidade à infusão

Reações relacionadas à infusão, incluindo pirexia e calafrios, relatadas após a administração de ABELCET® são geralmente leves ou moderadas, e são normalmente relatadas durante os dois primeiros dias de administração (vide item “9. Reações Adversas”). Tais reações geralmente diminuem após alguns dias de tratamento e devem ser consideradas medidas cautelares de prevenção ou tratamento dessas reações para pacientes em tratamento com ABELCET®. Tratamento com dose diária de ácido acetilsalicílico, antipiréticos, anti-histamínicos e antieméticos foi relatado como bem sucedido na prevenção ou tratamento destas reações.

A infusão foi raramente associada a casos de hipotensão, broncoespasmo, arritmias, choque, dor no peito e, em certos pacientes, uma diminuição na saturação de oxigênio e cianose.

##### Infecções fúngicas sistêmicas

ABELCET® não deve ser utilizado para tratamento de infecções fúngicas comuns, superficiais ou infecções fúngicas somente detectáveis a partir de testes cutâneos ou sorológicos.

##### Exames laboratoriais

Os níveis de creatinina sérica devem ser monitorados a intervalos frequentes durante a terapia com ABELCET® (vide item “8. Reações Adversas”). É também recomendável o monitoramento regular da função hepática, eletrólitos séricos (particularmente magnésio e potássio) e hemograma completo.

Pacientes que iniciaram o tratamento com ABELCET® com altos níveis de creatinina sérica ( $> 2,5$  mg/dL) apresentaram decréscimo estatisticamente significativo ( $p \leq 0,0003$ ) no nível sérico de creatinina a partir da condição basal nas semanas 1 à 6 do tratamento com ABELCET®.

### **Carcinogênese, mutagênese e redução da fertilidade**

Não foram realizados estudos de longo prazo, em animais, para avaliar o potencial carcinogênico de ABELCET®.

Para avaliar o potencial mutagênico de ABELCET® foram conduzidos os seguintes estudos *in vitro* (com e sem ativação metabólica) e *in vivo*: ensaio de mutação reversa bacteriana, ensaio de mutação de progressão do linfoma em camundongo, ensaio de aberração cromossômica em células CHO e ensaio *in vivo* de micronúcleos em camundongo. ABELCET® não apresentou efeitos mutagênicos em quaisquer dos ensaios. Os estudos demonstraram que ABELCET® não teve qualquer impacto sobre a fertilidade dos ratos machos e fêmeas, em doses até 0,32 vezes a dose humana recomendada (com base no parâmetro área de superfície corporal).

### **Gravidez**

Estudos sobre a reprodução em ratos e coelhos, com doses até 0,64 vezes a dose humana, não revelaram danos aos fetos. Uma vez que os estudos sobre a reprodução, em animais, não são sempre preditivos da resposta humana e como não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, ABELCET® somente deve ser utilizado durante a gravidez se os benefícios do tratamento superem os riscos à mãe e ao feto.

### **Amamentação**

Não se sabe se ABELCET® é excretado no leite materno. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e tendo em vista o potencial de reações adversas graves relacionadas ao uso de ABELCET® em lactentes alimentados ao seio, deve-se decidir entre a suspensão da amamentação ou o uso do fármaco, levando em conta a necessidade do tratamento.

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

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

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

Pacientes Idosos: Quarenta e nove pacientes idosos, com idade acima de 65 anos, foram tratados com ABELCET® na dose de 5 mg/kg/dia, em dois estudos abertos e em um estudo de grupo único, prospectivo e menor. Nenhum evento adverso grave inesperado foi relatado.

Uso pediátrico: Cento e onze crianças (2 foram recrutadas duas vezes e contadas como pacientes separados), com idades de 16 anos ou menos, onze das quais tinham menos de 1 ano, foram tratadas com ABELCET®, na dose de 5 mg/kg/dia, em dois estudos abertos e em um pequeno estudo prospectivo de braço único. Em um estudo monocêntrico, 5 crianças com candidíase hepatoesplênica foram tratadas eficazmente com 2,5 mg/kg/dia de ABELCET®. Não foram reportados eventos adversos graves 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 2,5 mg/kg/dia a 5 mg/kg/dia. Os resultados deste estudo indicaram que não há diferença na disposição de ABELCET® em neonatos e grupos de outras idades.

### **Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas**

Os efeitos do ABELCET® sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas não foi estudado.

Algumas das reações adversas de ABELCET® (vide item “8. Reações Adversas”) podem alterar a capacidade do paciente de dirigir e operar máquinas. No entanto, a condição clínica da maioria dos pacientes tratados com ABELCET® não permite dirigir e operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Não foram conduzidos estudos formais de interação de ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) com outros fármacos. Entretanto, quando administrados concomitantemente, os fármacos descritos abaixo são conhecidos 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®.

#### Corticosteroides e corticotropina (ACTH)

O uso concomitante de corticosteroides ou corticotropina com anfotericina B pode potencializar a hipocalcemia, podendo 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 interação medicamentosa de medicamentos contendo anfotericina B indicam que pacientes recebendo anfotericina B concomitantemente com altas doses de ciclosporina A apresentaram aumento da creatinina sérica, causada por administração simultânea destes dois fármacos. No entanto, ABELCET® mostrou ser menos nefrotóxico do que a anfotericina B convencional.

#### Glicosídeos digitálicos

O uso concomitante com 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®.

#### Imidazóis (p.ex.: cetoconazol, miconazol, clotrimazol, fluconazol)

Antagonismo entre anfotericina B e derivados imidazólicos tais como miconazol e cetoconazol, que inibem a síntese de ergosterol, foi reportado tanto em estudos *in vitro* quanto em animais *in vivo*. A importância clínica destes achados não foi determinada.

#### Outros medicamentos nefrotóxicos

O uso simultâneo de anfotericina B e agentes tais como aminoglicosídeos e pentamidina podem aumentar o potencial de toxicidade renal droga-induzida. O uso simultâneo de ABELCET® e aminoglicosídeos ou pentamidina requer muito cuidado. Recomenda-se monitoração intensiva da função renal em pacientes que requeiram qualquer combinação de medicamentos nefrotóxicos.

#### Relaxantes musculoesqueléticos

A hipocalcemia induzida pela anfotericina B pode aumentar o efeito curarizante dos relaxantes músculos-esqueléticos (tubocurarina, por exemplo). Quando administrados simultaneamente com ABELCET®, os níveis de potássio sérico devem ser monitorados a intervalos frequentes.

#### Zidovudina

Mielotoxicidade exacerbada e nefrotoxicidade foram observadas em cães que receberam administração simultânea de ABELCET® (1,5 ou 5,0 mg/kg/dia) e zidovudina durante 30 dias. Ao se usar zidovudina e ABELCET® simultaneamente, as funções renais e hematológicas devem ser monitoradas a intervalos frequentes.

#### **Interações medicamento-exame laboratorial**

##### Transfusões de leucócitos

Toxicidade pulmonar aguda foi relatada em pacientes recebendo anfotericina B convencional e transfusões de leucócitos. Não se deve administrar, ao mesmo tempo, transfusões de leucócitos e ABELCET®.

### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) apresenta prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação, devendo ser conservado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), sem congelar, protegido da luz.

Manter o frasco-ampola dentro do cartucho externo até o momento do uso.

**Depois de aberto, a suspensão diluída de ABELCET® em solução glicosada a 5% somente poderá ser utilizada em até 48 horas quando armazenada sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) e por um período adicional de 6 horas em temperatura ambiente.**

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamentos com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Características físicas e organolépticas: ABELCET® é uma suspensão opaca, de cor amarela, estéril, apirogênica, para infusão intravenosa.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

### **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Ao iniciar o tratamento pela primeira vez, uma dose teste de ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) deve ser administrada imediatamente antes da primeira infusão.

#### **Posologia**

A dose diária recomendada para adultos e crianças (incluindo neonatos prematuros) é de 1,0 a 5,0 mg/kg/dia, em uma única infusão a uma taxa de 2,5 mg/kg/h. Para infecções fúngicas do sistema nervoso central (SNC), o tempo de tratamento é de 2 a 6 semanas dependendo da resposta clínica.

No caso de infecções sistêmicas graves a duração do tratamento deve ser de no mínimo 14 dias.

A dosagem de ABELCET® deve ser ajustada de acordo com as necessidades específicas de cada paciente:

- a) Micoses sistêmicas: A terapia usualmente é instituída a uma dose de 1,0 mg/kg/dia, podendo ser aumentada até 5,0 mg/kg/dia conforme a necessidade do paciente.
- b) Leishmaniose visceral: Poderá ser usada a dose de 3 mg/kg/dia por 5 a 10 dias.



- c) Infecção fúngica sistêmica em pacientes pediátricos: A dose recomendada é de 2,0 a 5,0 mg/kg/dia.
- d) Pacientes idosos: Pacientes idosos devem ser tratados comparando as doses recomendadas e o peso corporal.
- e) Pacientes diabéticos: ABELCET® pode ser administrado em pacientes diabéticos em doses comparáveis às doses recomendadas considerando o peso corporal do paciente.
- f) Pacientes com insuficiência renal ou hepática: infecções fúngicas sistêmicas em pacientes com insuficiência renal ou hepática foram tratadas com ABELCET® com dose comparável à dose recomendada considerando o peso corporal do paciente.
- g) Pacientes pediátricos (uso em crianças e adolescentes): infecções fúngicas sistêmicas foram tratadas com sucesso com ABELCET® em pacientes pediátricos com idade entre 1 mês e 16 anos com doses comparáveis às doses recomendadas para adultos, considerando o peso corporal do paciente.
- Não há dados suficientes disponíveis sobre eficácia e segurança em bebês com idade inferior a um mês.
- Não há dados disponíveis sobre eficácia e segurança do uso de ABELCET® em recém-nascidos prematuros sofrendo de infecções fúngicas devido a espécies de aspergillus.

#### Modo de Usar

O medicamento ABELCET® é estéril, portanto, as técnicas de assepsia e antisepsia devem ser rigorosamente observadas durante todo o manuseio do produto, uma vez que a formulação de ABELCET® não contém nenhum agente conservante microbiológico.

#### Preparação para Infusão:

1. Agitar o frasco suavemente até que não haja evidência de qualquer sedimento amarelo no fundo.
2. Retirar a dose adequada de ABELCET® do número necessário de frascos, em uma ou mais seringas estéreis usando uma agulha calibre 18.
3. Remover a agulha de cada seringa preenchida com ABELCET® substituindo-a pela agulha-filtro de 5 µm fornecida com cada frasco do produto. Pode-se usar uma única agulha-filtro para filtrar o conteúdo de até quatro frascos de 100 mg.
4. 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.
5. A concentração final da infusão deve ser de 1 mg/mL. Em pacientes pediátricos e naqueles com doença cardiovascular ou restrição hídrica o medicamento pode ser diluído em solução glicosada a 5% até uma concentração final máxima para infusão de 2 mg/mL.
6. Antes da infusão, homogeneizar a bolsa até que o conteúdo esteja completamente misturado. Caso o tempo de infusão exceda 2 horas, misturar o conteúdo da bolsa de infusão, homogeneizando-a a cada 2 horas.
7. Devido à alta viscosidade da solução glicosada a 5% e à indicação de uma velocidade máxima de infusão de 2,5 mg/kg/h, é recomendando o uso de uma bomba de infusão para maior controle sobre este parâmetro.

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®.

**CUIDADO: NÃO DILUIR COM SOLUÇÕES SALINAS. NÃO MISTURAR COM OUTROS MEDICAMENTOS OU ELETRÓLITOS, uma vez que a compatibilidade de ABELCET® com esses produtos não foi estabelecida. O acesso intravenoso existente deve ser lavado com solução glicosada a 5% antes da infusão de ABELCET®, ou um acesso separado deve ser usado para a infusão. NÃO USAR UM FILTRO DE LINHA.**

A suspensão diluída, pronta para o uso, é estável por até 48 horas de 2°C à 8°C e por um período adicional de 6 horas em temperatura ambiente.

Não há estudos de ABELCET® administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via intravenosa.

**ATENÇÃO: NÃO SUBSTITUA A PRESCRIÇÃO DE ABELCET® POR OUTRA FORMULAÇÃO DE ANFOTERICINA B, uma vez que as formulações de anfotericina B disponíveis no mercado apresentam doses e métodos de administração diferentes e, portanto, não são intercambiáveis.**

#### 9. REAÇÕES ADVERSAS

Como todos os medicamentos, ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) pode causar efeitos indesejáveis, embora nem todos os apresentem.

As reações adversas mais comumente relatadas em estudos clínicos controlados e abertos foram calafrios (16%), aumento de creatinina sérica (13%), pirexia (10%), hipocalcemia (9%), náusea (7%) e vômito (6%).

As reações adversas estão classificadas pela frequência segundo as seguintes convenções: muito comum ( $\geq 1/10$ ); comum ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); incomum ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); rara ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito rara ( $< 1/10.000$ ); desconhecida (frequência não pôde ser estimada com base dos dados disponíveis). As reações adversas listadas a seguir foram relacionadas ao tratamento com ABELCET® durante estudos clínicos e/ou período pós-comercialização:



#### Distúrbios do Sangue e Sistema Linfático

Comum: Trombocitopenia, anemia

#### Distúrbios do Sistema Imunológico

Incomum: Resposta anafilática

#### Distúrbios do Metabolismo e Nutricionais

Comum: Hiperbilirrubinemia, distúrbio eletrolítico (incluindo hipocalemia, hipercalemia e hipomagnesemia)

#### Distúrbios do Sistema Nervoso

Comum: Cefaleia, tremor

Incomum: Convulsão, neuropatia

#### Distúrbios Cardíacos

Comum: Taquicardia, arritmias cardíacas

Incomum: Parada cardiorrespiratória

#### Distúrbios Vasculares

Comum: Hipertensão, hipotensão

Incomum: Choque

#### Distúrbios Respiratórios, Torácicos e do Mediastino

Comum: Dispneia, asma

Incomum: Insuficiência respiratória

Desconhecido: Broncoespasmo

#### Distúrbios Gastrointestinais

Comum: Náusea, vômito, dor abdominal

#### Distúrbios Hepatobiliares

Comum: Alteração de testes de função hepática

#### Distúrbios da Pele e Tecido Subcutâneo

Comum: *Rash* cutâneo

Incomum: Prurido

Desconhecido: Dermatite esfoliativa

#### Distúrbios Musculoesqueléticos e do Tecido Conectivo

Incomum: Mialgia

#### Distúrbios Renais e Urinários

Comum: Deficiência renal (incluindo insuficiência renal)

Desconhecido: Hipostenúria, acidose tubular renal, diabetes insipidus nefrogênico

#### Distúrbios Gerais e do Local de Administração

Muito comum: Calafrios, pirexia

Incomum: Reação no local de administração

#### Investigações

Muito comum: Aumento de creatinina sérica

Comum: Aumento sanguíneo da fosfatase alcalina, uremia

Reações de hipersensibilidade à infusão foram associadas a dor abdominal, náusea, vômito, mialgia, prurido, *rash* maculopapular, pirexia, hipotensão, choque, broncoespasmo, insuficiência respiratória, dor no peito e em certos pacientes uma diminuição na saturação de oxigênio e cianose (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Testes de função hepática anormais foram relatados após o uso de ABELCET® e outros medicamentos contendo anfotericina B associado a outros fatores, tais como infecção, hiperalimentação, administração concomitante com fármacos hepatotóxicos e doença do enxerto contra o hospedeiro.

#### População pediátrica

As reações adversas observadas em pacientes pediátricos e adolescentes são semelhantes às observadas em pacientes adultos.

#### Outras populações especiais



Em um estudo randomizado controlado incluindo pacientes com idade superior a 65 anos, o perfil de reações adversas foi semelhante ao observado em adultos com idade inferior a 65 anos. Exceções importantes foram hipercreatinemia e dispneia, que foram observadas com maior frequência em pacientes com idade superior a 65 anos tanto com uso de ABELCET® quanto com o uso de anfotericina B.

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

#### **10. SUPERDOSE**

Doses de ABELCET® (complexo lipídico de anfotericina B) de até 10 mg/kg/dia foram administradas durante os estudos clínicos sem toxicidade dose-dependente aparente.

As reações adversas de superdose relatadas com ABELCET® foram consistentes com aquelas relatadas durante os estudos clínicos com as doses recomendadas (vide item “8. Reações Adversas”). Adicionalmente, convulsão e bradicardia foram apresentadas por um paciente pediátrico que recebeu dose de 25 mg/kg.

Em caso de superdose, o estado do paciente (em particular as funções cardiopulmonar, renal e hepática, assim como a contagem de eletrólitos séricos) deve ser monitorado e medidas de suporte devem ser iniciadas de acordo. Não existe antídoto específico para anfotericina B.

Caso se suspeite de superdosagem, descontinuar o tratamento, monitorar o estado clínico do paciente e instituir as medidas de apoio necessárias. ABELCET® não é eliminado com a hemodiálise.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

#### **DIZERES LEGAIS**

MS n°: 1.5573.0034

Farm. Resp.: Fernanda de Carvalho Ferreira Manfredini- CRF-SP n°: 61.972

#### **Fabricado por:**

Exelead, Inc.

Indianapolis - EUA

#### **Importado por:**

Teva Farmacêutica Ltda.

Av. Guido Caloi, 1935 - Prédio B - 1º Andar

São Paulo - SP

CNPJ n° 05.333.542/0001-08

® Marca registrada de Cephalon Limited.

#### **Atendimento ao Consumidor:**

SAC Teva 0800-777-8382

www.tevabrasil.com.br

**USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - USO RESTRITO A HOSPITAIS**

**VENDA PROIBIDA AO COMERCIO**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/08/2023.**





**Anexo B**  
**Histórico de Alteração para a Bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
15/03/2016	1361151/16-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	-	VP / VPS	5 MG/ML SUS INJ IV CT FA VD TRANS X 20 ML + AGU
14/09/2016	2284163/16-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Como devo usar este medicamento? Posologia e modo de usar Dizeres Legais	VP / VPS	5 MG/ML SUS INJ IV CT FA VD TRANS X 20 ML + AGU
17/07/2017	1482862/17-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? Como devo usar este medicamento? Posologia e modo de usar Dizeres Legais	VP / VPS	5 MG/ML SUS INJ IV CT FA VD TRANS X 20 ML + AGU



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/11/2017	2231626/17- 4	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	4. O que devo saber antes de usar este medicamento?  6. Como devo usar este medicamento?  8. Quais os males que este medicamento pode me causar?  Item 8. Posologia e Modo de Usar  Item 9. Reações adversas	VP / VPS	5 MG/ML SUS INJ IV CT FA VD  TRANS X 20 ML + AGU
21/06/2018	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	6. Como devo usar este medicamento? 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas	VP / VPS	5 MG/ML SUS INJ IV CT FA VD  TRANS X 20 ML + AGU



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
09/10/2018	0978465/18-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	6. Como devo usar este medicamento?  8. Posologia e modo de usar	VP / VPS	5 MG/ML SUS INJ IV CT FA VD TRANS X 20 ML + AGU
12/04/2021	1399772/21-6	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	5 MG/ML SUS INJ IV CT FA VD TRANS X 20 ML + AGU
31/05/2023	0555477/23-1	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS	VP / VPS	5 MG/ML SUS INJ IV CT FA VD TRANS X 20 ML + AGU
25/08/2023	-	Notificação de Alteração de Texto de	-	-	-	-	<u>VPS</u> 9. REAÇÕES ADVERSAS	VP / VPS	5 MG/ML SUS INJ IV CT FA VD TRANS X 20 ML + AGU



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição / notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
		Bula - RDC 60/12					<u>VP</u>  8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?		