

AmBisome® Injetável
anfotericina B liposomal

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

AmBisome pó para solução para infusão é um produto liofilizado estéril para infusão intravenosa, fornecido na forma de pó estéril amarelo-vivo em frascos-ampola de vidro. Cada frasco-ampola contém como ingrediente ativo 50 mg (50.000 unidades) de anfotericina B encapsulada em lipossomas. Após reconstituição, o concentrado contém 4 mg/ml de anfotericina B. Cada caixa contém dez frascos-ampolas com 10 filtros de 5 micrões descartáveis estéreis.

Esse medicamento é de uso exclusivo hospitalar e deve ser utilizado de acordo com as instruções de uso contidas nesta bula.

USO INJETÁVEL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS

COMPOSIÇÃO

Ingredientes ativos:

AmBisome® para injeção é um produto liofilizado estéril para infusão endovenosa. Cada frasco ampola contém 50 mg de anfotericina B, encapsulada em liposomos.

Ingredientes inativos:

Os liposomos são constituídos por: fosfatidilcolina de soja hidrogenada, colesterol e succinato dissódico hexahidratado como tampão.

Os liposomos são vesículas esféricas, fechadas formadas por uma variedade de substâncias anfófílicas tais como os fosfolipídios. Os fosfolipídios se arranjam entre si em uma membrana de dupla camada quando expostos a soluções aquosas. A parte solúvel em gordura da molécula de anfotericina B permite que a droga se arranje entre camadas dos liposomos.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Leia atentamente este texto antes de começar a tomar o medicamento, ele informa sobre as propriedades deste medicamento. Se persistirem dúvidas ou estiver inseguro fale com seu médico.

Antes de utilizar o medicamento, confira o nome no rótulo e não administre caso haja sinais de violação e/ou danos na embalagem.

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

O ingrediente ativo do **AmBisome** é a anfotericina B, um antibiótico antifúngico usado para tratar infecções graves causadas por fungos. **AmBisome** é usado para tratar infecções fúngicas severas oportunistas e/ou infecções fúngicas endêmicas.

Seu médico poderá prescrever **AmBisome** se achar que você contraiu uma infecção fúngica pois sua contagem de glóbulos brancos no sangue está baixa. Neste caso, seu médico só prescreverá **AmBisome** se você continuar com febre após ter recebido antibióticos por quatro dias.

AmBisome também é indicado no tratamento de leishmaniose visceral, uma doença causada por um parasita.

AmBisome não é indicado no tratamento de infecções fúngicas comuns leves, como, por exemplo, infecções de unha.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Os lipossomas são esferas fechadas formadas por diversas substâncias, como fosfolipídios, um tipo de partícula de gordura. Os fosfolipídios se organizam em uma camada dupla (bicamada) quando colocados em soluções aquosas. Devido à sua estrutura, a anfotericina é atraída pelo componente de gordura que permite que o fármaco se integre à bicamada lipídica dos lipossomas.

A anfotericina B é fungistática (reduz a taxa de crescimento de fungos) ou fungicida (mata fungos) dependendo de sua concentração nos fluidos corporais e da suscetibilidade do fungo à droga. Acredita-se que a ação do medicamento ocorra através da sua ligação com esteróis na membrana celular fúngica, alterando a parede celular e permitindo a passagem de vários tipos de moléculas pequenas. As membranas celulares de mamíferos também contêm esteróis, e foi sugerido que a anfotericina B pode danificar membranas de células humanas através do mesmo mecanismo pelo qual causa dano a células fúngicas.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Seu médico não lhe prescreverá **AmBisome**:

- Se você for alérgico (hipersensibilidade) à anfotericina B ou a qualquer outro ingrediente do AmBisome, a menos que você esteja correndo risco de morrer e seu médico julgar que só a terapia com AmBisome pode ajudar.
- Se você já tiver tido uma reação anafilática ou anafilactoide grave ao AmBisome (uma reação alérgica imediata, com risco de morte e sintomas como vermelhidão, coceira, mal-estar, inchaço da face, boca, língua e vias respiratórias, que muitas vezes é grave o bastante para dificultar a respiração).

Gravidez e lactação: Ainda não foi estabelecido se **AmBisome®** é seguro quando usado durante a gravidez e lactação. Nenhum estudo de toxicidade reprodutiva foi conduzido com o uso de **AmBisome®**. Infecções fúngicas sistêmicas foram tratadas com sucesso em mulheres grávidas usando-se anfotericina B convencional sem nenhum efeito óbvio no feto, porém o número de casos relatados foi pequeno. Desta forma, **AmBisome®** deverá somente ser utilizado durante a gravidez se os possíveis benefícios se sobrepuserem aos potenciais riscos envolvidos. A amamentação deverá ser interrompida durante o tratamento.

Este medicamento é contraindicado em pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltase.

“Informe ao médico ou cirurgião dentista o aparecimento de reações indesejáveis”.

“Informe ao médico ou cirurgião dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento”.

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

Seu médico terá cuidado especial ao usar AmBisome

- **Se você tiver uma reação anafilática grave.** Neste caso, seu médico interromperá a infusão.
- **Se você tiver outras reações que possam estar relacionadas com a infusão.** Se isso acontecer, seu médico poderá reduzir a velocidade da infusão para que você receba **AmBisome** durante um período mais longo (aproximadamente 2 horas) ou receber medicamentos como difenidramina (um anti-histamínico), paracetamol, petidina (para aliviar a dor) ou hidrocortisona (um anti-inflamatório que reduz a resposta imunológica) para prevenir ou tratar reações infusoriais.

- **Se você estiver tomando outros medicamentos que possam causar lesões nos rins.** **AmBisome** pode causar lesões nos rins. Seu médico ou enfermeiro colherá seu sangue regularmente para fazer dosagens de creatinina (uma substância química do sangue que reflete a função renal) e eletrólitos (principalmente potássio e magnésio). Esse exames podem apresentar resultados anormais quando a função renal diminui. Isso é importante principalmente se você estiver tomando outros medicamentos que possam lesionar os rins. As colheitas de sangue também servirão para exames de alterações da função do fígado e da capacidade do corpo produzir novas células sanguíneas e plaquetas.
- **Se os resultados dos exames de sangue mostrarem níveis baixos de potássio.** Se isso ocorrer, seu médico poderá prescrever um suplemento de potássio para você tomar enquanto se trata com o **AmBisome**.
- **Se os resultados dos exames de sangue mostrarem uma alteração da função dos rins ou outras alterações importantes.** Se isso acontecer, seu médico poderá administrar uma dose mais baixa de **AmBisome** ou interromper o tratamento.
- **Se você estiver recebendo ou tiver acabado de receber uma transfusão de leucócitos (células sanguíneas brancas).** **AmBisome** pode causar problemas pulmonares repentinos e graves se infundido durante ou logo após uma transfusão de leucócitos; portanto, seu médico recomendará que essas infusões sejam feitas com intervalos os mais longos possíveis e cuidará que a sua função pulmonar seja monitorada.
- **Se você estiver fazendo hemodiálise ou hemofiltração para insuficiência renal.** Seu médico poderá iniciar o tratamento com **AmBisome** depois que o procedimento tenha sido encerrado.
-
- **Se você for diabético.** Cada frasco-ampola de **AmBisome** contém aproximadamente 900 miligramas de sacarose (açúcar).

Algumas reações adversas ao **AmBisome** podem prejudicar a sua capacidade de dirigir ou de operar máquinas com segurança.

Gravidez e lactação: Antes do **Ambisome** ser administrado, informe ao seu médico se estiver planejando engravidar ou já estiver grávida ou amamentando.

Não se sabe se o **Ambisome** é seguro em mulheres grávidas. Se você estiver grávida, seu médico só prescreverá **Ambisome** se achar que os benefícios do tratamento superam os possíveis riscos a você e ao feto.

Uso de outros medicamentos

Informe ao seu médico se você está fazendo ou recentemente fez uso de algum outro medicamento, inclusive medicamentos obtidos sem receita médica.

Os seguintes medicamentos são conhecidos por interagirem com a anfotericina B e podem interagir com o **Ambisome**.

- Medicamentos que podem causar lesões renais, como os seguintes:
 - Imunossupressores (medicamentos que reduzem as defesas naturais do organismo), tais como a ciclosporina.
 - Antibióticos do grupo dos aminoglicosídeos, como gentamicina, neomicina e estreptomicina.
 - Pentamidina, uma droga usada para tratar a pneumonia em pacientes com AIDS e leishmaniose.

Esses medicamentos podem causar lesões nos rins, que podem piorar com o uso de **Ambisome**. Se você estiver tomando medicamentos que possam causar lesões nos rins, seu médico ou enfermeiro colherá o seu sangue regularmente para fazer exames de alterações da função dos rins.

- **Medicamentos que podem baixar os níveis de potássio, incluindo:**
 - Corticosteroides, (drogas anti-inflamatórias que reduzem a resposta do sistema imune), e corticotropina (ACTH), um medicamento usado para controlar a taxa de produção natural de corticosteroides do corpo em resposta a condições de estresse.
 - Diuréticos (medicamentos que aumentam o volume de urina), como a furosemida.
 - Glicosídeos digitálicos (medicamentos produzidos a partir da planta dedaleira) usados para tratar a insuficiência cardíaca. **Ambisome** pode baixar os níveis de potássio no sangue, o que pode agravar as reações

- adversas causadas por medicamentos digitálicos (alterações no ritmo cardíaco).
- Relaxantes musculares esqueléticos (p.ex., tubocurarina). **AmBisome** pode aumentar o efeito relaxante muscular.

- **Outros medicamentos**

- Antifúngicos, tais como flucitosina. **AmBisome** pode agravar as reações adversas à flucitosina (alteração da capacidade do corpo de produzir novas células sanguíneas, que pode ser demonstrada em exames de sangue).
- Antineoplásicos (drogas anticâncer), como metotrexato, doxorrubicina, carmustina e ciclofosfamida. Tomar medicamentos desse tipo durante a infusão de **AmBisome** pode causar lesões nos rins, respiração ofegante ou dificuldade para respirar e pressão arterial baixa.
- Transfusões de leucócitos (células sanguíneas brancas). Alguns pacientes tratados com anfotericina B durante ou logo após transfusões de leucócitos apresentaram problemas pulmonares súbitos e graves. Recomenda-se que as infusões sejam separadas por um período o mais longo possível e monitorar a função pulmonar.

“Atenção diabético: este medicamento contém SACAROSE”

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

AmBisome é um medicamento de uso hospitalar por via intravenosa e, portanto, deve ser armazenado pelo hospital no qual a administração será feita.

Não conserve em temperaturas acima de 25 °C, não congele e não armazene frascos-ampolas parcialmente usados para uso futuro em pacientes.

AmBisome é um pó amarelo liofilizado estéril de dose única e sem conservantes, para ser dissolvido em água para injeção e diluído em uma solução de dextrose antes da infusão venosa. Devido a suas propriedades microbiológicas, o produto deve ser usado imediatamente após ser dissolvido e diluído. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento do material já utilizado serão de responsabilidade do médico ou farmacêutico. Para evitar contaminação bacteriana, o período de armazenamento não deve ser maior do que 24 horas a temperaturas entre 2 e 8 °C, exceto se a reconstituição (dissolução do pó em água para injeção) e a diluição tiverem sido feitas em condições controladas.

Quando a reconstituição (dissolução do pó em água para injeção) e a diluição em solução de dextrose são feitas sob condições controladas, o seguinte pode ser usado para determinar os períodos de uso.

- Uma vez dissolvido em água para injeção, o medicamento poderá ser armazenado de uma das seguintes formas:
 - Em frascos-ampolas de vidro expostos à luz por 24 horas a 25 ± 2 °C.
 - Em frascos-ampolas de vidro por até 7 dias entre 2 a 8 °C.
 - Em seringas de polipropileno por até 7 dias entre 2 a 8 °C.
- Uma vez dissolvido em água para injeção e diluído com dextrose, o medicamento poderá ser armazenado por até 7 dias a temperaturas de 2 a 8 °C ou até 72 horas a 25 ± 2 °C diluído em infusão de dextrose em bolsas de infusão de PVC ou poliolefina.

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

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para a sua segurança, guarde o medicamento em sua embalagem original.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

AmBisome é um pó (lioofilizado) para solução para infusão. Cada frasco-ampola contém 50 mg do ingrediente ativo, anfotericina B.

AmBisome é de uso restrito a hospitais e deve ser administrado por um médico ou enfermeiro.

Antes de usar, **AmBisome** deve ser dissolvido em água para injeção estéril, diluído em uma solução contendo dextrose e administrado exclusivamente como infusão

intravenosa. **AmBisome** não deve ser administrado por nenhum outro método nem misturado a soluções salinas, outras drogas ou eletrólitos.

Instruções para Reconstituição e diluição:

AmBisome NÃO é equivalente a outros produtos que contêm anfotericina B

AmBisome deve ser reconstituído utilizando água estéril para injeção (sem agente bacteriostático) e diluído em solução de dextrose (5%, 10% ou 20%) destinada somente para infusão.

O uso de soluções não recomendadas ou contendo agentes bacteriostáticos (p.ex., álcool benzílico) pode causar a precipitação do **AmBisome**.

AmBisome é INCOMPATÍVEL COM SOLUÇÃO SALINA e, portanto, não deve ser reconstituído ou diluído nesse tipo de solução ou administrado através de acessos venosos já utilizados para soro fisiológico, a menos que previamente irrigado com solução de dextrose (5%, 10% ou 20%) para infusão. Se isso não for possível, **AmBisome** deve ser administrado através de um acesso venoso separado.

NÃO misture **AmBisome** a outros medicamentos ou eletrólitos.

O manuseio deve ser feito com técnica asséptica, pois **AmBisome** e o material especificado para a sua reconstituição e diluição não contêm conservantes ou agentes bacteriostáticos.

Frascos-ampolas de **AmBisome** contendo 50 mg de anfotericina são preparados conforme se segue:

1. Adicione 12 ml de água para injeção a cada frasco-ampola de **AmBisome** a fim de obter uma preparação contendo 4 mg/ml de anfotericina B.
2. IMEDIATAMENTE após adicionar água, AGITE VIGOROSAMENTE O FRASCO-AMPOLA por 30 segundos para dispersar **AmBisome** completamente. Após a reconstituição, o concentrado terá aspecto amarelo translúcido. Em seguida, observe se o frasco-ampola contém material particulado e continue agitando até dispersar todo o conteúdo. Não utilize se houver qualquer sinal de precipitação de material estranho.

3. Calcule a quantidade de **AmBisome** reconstituído (4 mg/ml) a ser rediluída (ver a tabela abaixo).

4. A solução para infusão é obtida diluindo-se o **AmBisome** reconstituído em uma (1) a dezenove (19) partes de solução de dextrose (5%, 10% ou 20%) para infusão, por volume, produzindo uma concentração final de anfotericina no intervalo recomendado (0,20 a 2,00 mg/ml) na forma de **AmBisome** (consulte a tabela abaixo).

5. Retire o volume calculado de **AmBisome** reconstituído com uma seringa. Usando o filtro de 5 mícrons fornecido, instile a preparação de **AmBisome** em um recipiente estéril com a quantidade correta de solução de dextrose (5%, 10% ou 20%) para infusão.

Pode-se usar um equipo com filtro de membrana para a infusão intravenosa do AmBisome. No entanto, o diâmetro médio dos poros do filtro não deve ser menor que 1,0 mícron.

Exemplo de preparação de solução de AmBisome para infusão na dose de 3 mg/kg/dia em solução de dextrose 5% para infusão.

Peso (kg)	Número de frascos-ampolas	Quantidade de AmBisome (mg) a ser retirada para diluição complementar	Volume de AmBisome reconstituído (ml)*	Para gerar uma concentração de 0,2 mg/ml (diluição 1 para 20)		Para gerar uma concentração de 2,0 mg/ml (diluição 1 para 2)	
				Volume de dextrose 5% necessário (ml)	Volume total (ml; AmBisome mais dextrose 5%)		
10	1	30	7,5	142,5	150	10	1
25	2	75	18,75	356,25	375	25	2
40	3	120	30	570	600	40	3
55	4	165	41,25	783,75	825	55	4
70	5	210	52,5	997,5	1050	70	5
85	6	255	63,75	1211,25	1275	85	6

Cada frasco-ampola de AmBisome (50 mg) é reconstituído com 12 ml de água para injeção a fim de produzir uma concentração de 4 mg/ml de anfotericina B.

Somente para uso único. Descarte todo conteúdo não utilizado.

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Posologia e modo de usar

Seu médico poderá prescrever uma dose teste de 1 miligrama, administrada por infusão lenta de até 10 minutos de duração, após a qual você será monitorado por 30 minutos para verificar se a infusão de **AmBisome** causou reações adversas.

Adultos

A dose de **AmBisome** varia de acordo com o peso corporal e é ajustada para atender às necessidades de cada indivíduo.

Para tratar infecções fúngicas (confirmadas ou não), a terapia é iniciada com uma infusão de **AmBisome** de 1,0 miligrama por quilograma de peso corporal por dia durante 3 a 4 semanas. Se achar que você precisa de uma dose maior, seu médico poderá aumentar a quantidade administrada para até 3 miligramas por quilograma de peso corporal por dia.

Para tratar leishmaniose visceral, o **AmBisome** normalmente é administrado por infusão na concentração de 1,0 a 1,5 miligramas por quilograma de peso corporal por dia durante 21 dias ou 3,0 miligramas por quilograma de peso corporal por dia durante 10 dias. Em pacientes imunocomprometidos (p.ex., HIV positivos), pode-se usar uma dose de 1,0 a 1,5 miligramas por quilograma de peso corporal por dia durante 21 dias. Devido ao risco de reinfecção, pode ser necessário utilizar terapia de manutenção ou tratamento complementar.

As infusões normalmente levam de 30 a 60 minutos para serem administradas, mas as doses acima de 5 miligramas por quilograma de peso corporal por dia podem levar até 2 horas.

A concentração usual de **AmBisome** em infusões intravenosas é de 0,20 a 2,00 mg/ml.

Crianças

AmBisome foi usado para tratar crianças de 1 mês a 18 anos de idade. O cálculo da dose por quilograma de peso corporal é idêntico em crianças e em adultos. **AmBisome** não foi estudado em bebês com menos de 1 mês.

Idosos

Não é necessário modificar a dose ou a freqüência de infusão em pacientes idosos.

Pacientes com função renal reduzida

AmBisome foi administrado em pacientes com função renal reduzida em doses entre 1 a 5 miligramas por quilograma de peso corporal por dia. Não é necessário alterar a dose ou a freqüência de infusão. Durante o tratamento com **AmBisome**,

seu médico ou enfermeiro colherá seu sangue regularmente para fazer exames para detectar alterações da função renal.

7. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

Como todo medicamento, **AmBisome** pode causar reações adversas, mas nem todos apresentam reações.

A substância ativa do **AmBisome** é a anfotericina B, que pode causar vários efeitos indesejáveis. No entanto, devido a sua composição especial, **AmBisome** causa reações adversas menos graves e com menor freqüência.

Durante a infusão, as reações mais comuns são febre, calafrios e tremores; mais raramente, podem ocorrer aperto ou dor no peito, falta de ar, dificuldade de respirar (com possível respiração ofegante), rubor, freqüência cardíaca acima da normal, e pressão arterial baixa e dor musculoesquelética (descrita como dor nas articulações, dor nas costas ou dos ossos. Esses sintomas desaparecem rapidamente quando a infusão é interrompida. Essas reações podem não tornar a ocorrer em infusões futuras de **AmBisome** ou se a taxa de infusão for reduzida (2 horas). Seu médico poderá prescrever outros medicamentos para evitar essas reações infusoriais ou tratar os sintomas que vierem a ocorrer. Se você apresentar uma reação infusional grave, seu médico interromperá a infusão de **AmBisome** e você não receberá **AmBisome** novamente.

As seguintes reações adversas ocorreram durante o tratamento com **AmBisome**:

Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento (>1/10)):

- Cansaço, confusão mental, fraqueza muscular ou cãibras causadas por baixos níveis de potássio no sangue
- Náuseas e vômitos
- Febre, calafrios ou tremores

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento (>1/100 e < 1/10)):

- Cansaço, confusão mental, fraqueza muscular ou cãibras causadas por baixos níveis de magnésio, cálcio ou sódio no sangue
- Níveis elevados de açúcar no sangue
- Dor de cabeça
- Freqüência cardíaca acima da normal
- Dilatação dos vasos sanguíneos, pressão arterial baixa e rubor
- Falta de ar
- Diarréia, dor abdominal
- Resultados anormais da função hepática ou renal em exames de sangue ou urina
- Erupção cutânea
- Dor torácica ou nas costas

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)):

- Sangramento debaixo da pele, hematoma sem causa evidente e sangramento prolongado após lesões
- Reação anafilactoide (consulte a seção 4 desta bula para obter informações sobre reações anafilactoides)
- Convulsões (espasmos ou ataques)
- Dificuldade de respirar, com possível respiração ofegante

As seguintes reações adversas também ocorreram durante o tratamento com **AmBisome**, embora não se saiba com que freqüência.

- Anemia (redução da quantidade de glóbulos vermelhos no sangue com sintomas de cansaço excessivo, falta de ar após atividades leves e palidez)
- Reações anafilactoides e de hipersensibilidade (a seção 4 desta bula contém informações sobre reações anafilactoides)
- Ataque cardíaco e alterações do ritmo cardíaco
- Insuficiência renal e redução da função renal
- Inchaço grave da pele ao redor dos lábios, olhos ou língua
- Esgotamento muscular
- Dor nos ossos e articulações

Interferência em dosagens de fósforo no sangue. A dosagem de fosfato sérico em amostras de pacientes tratados com **AmBisome** pelo ensaio *PHOSm* (p.ex., usado em analisadores Beckman Coulter, incluindo o Synchron LX20) pode apresentar elevações falsas.

Caso os seus exames mostrem níveis elevados de fosfato, poderão ser necessárias análises complementares, feitas em sistemas diferentes, para confirmar os resultados.

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento.

Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

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

Em caso de superdosagem interromper imediatamente a administração, deve ser observado a sua função renal.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, data de fabricação e data de validade: vide rótulo

Reg. M.S. 1.2576.0007.1-1

Farm. Resp.: Dr. Ademir Tesser - CRF-SP n.º 14.570

Fabricado por Gilead, San Dimas, CA, EUA.

650 Cliffside Drive
San Dimas, Califórnia, USA

Importado por United Medical Ltda.

Av. dos Imarés, 401
CEP 04085-000 São Paulo, SP Brasil
CNPJ n.º 68.949.239/0001-46 Ind. Brasileira
www.unitedmedical.com.br

SAC 0800-7705180

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (dia/mês/ano)

