

AmBisome® Injetável

anfotericina B liposomal

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

APRESENTAÇÃO

AmBisome® para injeção é um produto liofilizado estéril para infusão endovenosa. Cada frasco ampola contém 50 mg de anfotericina B, U.S.P., Ph. Eur. encapsulada em liposomas cuja constituição é de aproximadamente 213 mg de fosfatidilcolina de soja hidrogenada, 52 mg de colesterol, U.S.N.F., 84 mg de distearoilfosfatidilglicerol, 0,64 mg de alfa tocoferol, U.S.P., Ph. Eur., 900 mg de sacarose, U.S.P., Ph. Eur. e 27 mg de succinato dissódico hexahidratado como tampão.

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

1. INDICAÇÕES

- **AmBisome** é indicado no tratamento de infecções micóticas profundas graves e/ou micose sistêmica endêmica e/ou oportunista causadas por organismos suscetíveis a este agente anti-fúngico, tais como criptococose, blastomicose norte-americana, candidíase disseminada, coccidioidomicose, aspergilose, histoplasmoses, mucormicose, e no tratamento de alguns casos de leishmaniose mucocutânea americana.
- **AmBisome** é indicado no tratamento de febre de origem indeterminada (FOI) em pacientes neutropênicos. Neste contexto, a FOI é definida como febre persistente, que não responde a antibioticoterapia após 96 horas e é altamente indicativa de uma infecção fúngica sistêmica nesta população de pacientes. Antes de iniciar tratamento com **AmBisome**, deve-se excluir, na medida do possível, a possibilidade de que a causa da febre de origem indeterminada seja uma infecção viral, parasitária ou micobacteriana.
- **AmBisome** é indicado como terapia primária de leishmaniose visceral em adultos e crianças imunocompetentes e como terapia primária contra leishmaniose visceral em pacientes imunocomprometidos (p.ex., HIV positivos).

Este medicamento não deve ser usado para tratar formas comuns e sem manifestações clínicas de doenças fúngicas, comprovadas apenas com testes positivos cutâneos ou sorológicos.

2. ESTUDOS CLÍNICOS

A eficácia do **AmBisome** no tratamento de infecções micóticas sistêmicas, incluindo tratamento empírico de febre de origem indeterminada em pacientes neutropênicos

e da leishmaniose visceral, foi estabelecida em vários estudos clínicos. Esses estudos incluem ensaios comparativos randomizados do **AmBisome** contra a anfotericina B convencional em infecções confirmadas por *Aspergillus* e *Candida*, em que ambos os produtos apresentaram eficácia equivalente. Em pacientes neutropênicos febris, adultos ou pediátricos, com diagnóstico presuntivo de infecção fúngica, os resultados de um estudo clínico randomizado, duplo cego demonstraram que o **AmBisome** 3 mg/kg/dia foi tão eficaz quanto a anfotericina B convencional. A eficácia do **AmBisome** no tratamento de leishmaniose visceral foi claramente demonstrada em uma grande população de pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos.

Infecção invasiva por fungos filamentosos (IFFI), incluindo *Aspergillus spp.*: A eficácia da terapia de primeira linha com **AmBisome** foi demonstrada em um estudo em larga escala, prospectivo, randomizado, multicêntrico em pacientes imunocomprometidos, principalmente adultos e crianças (>30 dias de idade) neutropênicos, com IFFIs comprovadas ou prováveis (estudo AmBiLoad). Os pacientes foram monitorados durante 12 semanas. Um regime de dose padrão de 3 mg/kg/dia (N=107) foi comparado a um regime de dose de ataque de 10 mg/kg/dia (N=94) durante os primeiros 14 dias de tratamento. No conjunto de análise por intenção-de-tratar modificado, as taxas de resposta global favorável foram de 50% no grupo que recebeu a dose padrão e 46% no grupo que recebeu a dose de ataque. As diferenças não foram estatisticamente significativas. O tempo médio até a resolução da febre foi similar nos grupos que receberam a dose padrão e a dose de carga (6 e 5 dias, respectivamente). Doze semanas após a primeira dose de **AmBisome**, a sobrevivência foi de 72% no grupo que recebeu a dose padrão e 59% no grupo que recebeu a dose de carga. A diferença não foi estatisticamente significativa.

Candidíase invasiva: O **AmBisome** (3 mg/kg/dia) foi tão eficaz quanto a micafungina (100 mg/dia [peso corporal > 40 kg] ou 2 mg/kg/dia [peso corporal ≤ 40 kg]) como terapia de primeira linha no tratamento de candidemia e candidíase invasiva em um estudo randomizado, duplo cego, multinacional e de não-inferioridade, realizado em adultos e crianças, onde **AmBisome** e a micafungina foram administrados durante 15 dias em média. As taxas de resposta global favorável foram de 89,5% (170/190) no grupo do **AmBisome** e de 89,6% (181/202) no grupo da micafungina (conjunto de análise por protocolo). O subestudo pediátrico que recrutou pacientes com idades a partir do nascimento, inclusive bebês prematuros, mostrou uma resposta numérica maior em pacientes de todas as idades tratados com **AmBisome**, exceto em bebês prematuros. As taxas de resposta global favorável foram: 88,1% (37/42) com **AmBisome** e 85,4% (35/41) com micafungina (conjunto de análise por protocolo).

Zigomicose invasiva: Um estudo retrospectivo de 15 anos de duração com 59 pacientes hematológicos com mucormicose (zigomicose) comprovada ou provável. A terapia foi bem-sucedida em 18 pacientes (37%): 9 dos 39 pacientes que receberam anfotericina B convencional (23%) e 7 dos 12 pacientes que receberam **AmBisome** (58%) responderam à terapia.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antimicóticos para uso sistêmico, antibióticos, código ATC: J02AA01

A anfotericina B é um antibiótico antifúngico, macrocíclico e poliênico produzido por *Streptomyces nodosus*.

Os lipossomas são vesículas esféricas fechadas formadas por diversas substâncias anfífilas, como os fosfolípidios, que se organizam em uma membrana de dupla camada quando expostos a soluções aquosas. Os grupamentos lipofílicos da molécula de anfotericina fazem com que ela se concentre na bicamada lipídica dos lipossomas.

A anfotericina B é fungistática ou fungicida dependendo de sua concentração nos fluídos corporais e da suscetibilidade do fungo. 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 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 danifica células fúngicas.

Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético do **AmBisome**, baseado nas concentrações plasmáticas totais de anfotericina B, foi determinado em pacientes com câncer e neutropenia febril ou recipientes de transplante de medula óssea que receberam **AmBisome** 1,0 a 7,5 mg/kg/dia (infusão de 1 hora) durante 3 a 20 dias. O perfil farmacocinético do **AmBisome** é bem diferente do descrito na literatura para a anfotericina B convencional, com concentrações plasmáticas ($C_{\text{máx}}$) mais elevadas de anfotericina B e exposição (AUC_{0-24}) maior após a administração de **AmBisome** que após anfotericina B convencional.

Após a primeira e última dose, os parâmetros farmacocinéticos do **AmBisome** (média \pm desvio padrão) variaram conforme o que segue:

$C_{\text{máx}}$:	7,3 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 3,8$) a 83,7 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 43,0$)
$T_{1/2}$:	6,3 h ($\pm 2,0$) a 10,7 h ($\pm 6,4$)
AUC_{0-24} :	27 $\mu\text{g.h/ml}$ (± 14) a 555 $\mu\text{g.h/ml}$ (± 311)
Clearance (Cl):	11 ml/hr/kg (± 6) a 51 ml/h/kg (± 44)
Volume de distribuição no estado de equilíbrio (V_{eq}):	0,10 l/kg ($\pm 0,07$) a 0,44 l/kg ($\pm 0,27$)

As maiores doses nem sempre produziram os valores farmacocinéticos mais elevados, e nem sempre as menores doses foram associadas aos menores valores.

Após a administração de **AmBisome**, o estado de equilíbrio foi alcançado rapidamente, em geral 4 dias após a dose.

A farmacocinética do **AmBisome** após a primeira dose parece ser não-linear, de tal forma que as concentrações séricas são maiores do que proporcionais ao aumento da dose.

Acredita-se que essa resposta não proporcional à dose seja causada pela saturação da depuração de **AmBisome** pelo sistema reticuloendotelial. Não houve acúmulo significativo do medicamento no plasma após administração repetida de 1 a 7,5 mg/kg/dia. O volume de distribuição no 1º dia e no estado de equilíbrio sugere ampla distribuição do **AmBisome** nos tecidos.

Após administrações repetidas, a meia-vida de eliminação terminal ($t_{1/2\beta}$) do **AmBisome** foi de aproximadamente 7 horas.

A excreção do AmBisome não foi estudada, e as vias metabólicas da anfotericina B e do **AmBisome** são desconhecidas.

Devido ao tamanho dos lipossomas, o **AmBisome** não é filtrado pelos glomérulos e eliminado pelos rins, o que evita a interação da anfotericina B com as células do túbulo distal e reduz o potencial de nefrotoxicidade observado nas preparações com anfotericina B convencional.

Insuficiência renal:

O efeito da insuficiência renal na farmacocinética do **AmBisome** ainda não foi estudado formalmente. Alguns dados sugerem que não é necessário ajustar a dose em pacientes submetidos à hemodiálise ou hemofiltração, embora a administração de **AmBisome** deva ser evitada durante o procedimento.

Microbiologia

O componente antifúngico do **AmBisome** é a anfotericina B, um composto com elevada atividade *in vitro* contra muitas espécies de fungos. A maioria das cepas de *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* e *Aspergillus fumigatus* é inibida por concentrações de anfotericina B variando de 0,03 a 1,0 mcg/ml *in vitro*. A anfotericina B tem efeito mínimo ou não tem efeito nenhum contra bactérias e vírus.

Antes do início do tratamento, devem ser obtidas amostras para cultura de fungos e outros exames laboratoriais relevantes (sorologia, histopatologia) para identificar os organismos causadores. A terapia poderá ser instituída antes de se conhecer os resultados das culturas e outros estudos laboratoriais, mas o tratamento anti-infeccioso deve ser ajustado após a obtenção desses resultados.

A suscetibilidade de cada espécie ao medicamento pode variar temporal e geograficamente. Devem-se obter informações locais sobre a suscetibilidade, em especial ao se tratar infecções graves. As Tabelas 1 e 2 apresentam informações

indicativas da probabilidade de os microorganismos serem ou não susceptíveis a **AmBisome**. Como ocorre com todos agentes antimicrobianos, foram identificados isolados clínicos pouco susceptíveis ao **AmBisome**.

A suscetibilidade de leveduras e fungos formadores de esporos foi testada de acordo com a metodologia do *Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (AFST-EUCAST; Lass-Flörl et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(10):3637-41). As tabelas 1 e 2 mostram os resultados de suscetibilidade *in vitro*.

Tabela 1: Suscetibilidade *in vitro* ao AmBisome de espécies de leveduras

Espécies	Nº de isolados	Faixa [µg/ml]
<i>Candida spp.</i>		
<i>Candida albicans</i>	59	0,015-0,12
<i>Candida glabrata</i>	18	0,5-1
<i>Candida parapsilosis</i>	18	0,5-1
<i>Candida krusei</i>	19	0,5-2
<i>Candida lusitanae</i>	9	0,06-0,125
<i>Candida tropicalis</i>	10	0,25-1
<i>Candida guilliermondii</i>	4	0,06-0,12
Outras		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0,03-0,06
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	10	0,06-0,12
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	3	0,03-0,06
<i>Trichosporon inkin</i>	3	0,03-0,06
<i>Trichosporon asahii</i>	4	0,01-0,03
<i>Geotrichum candidum</i>	4	0,06-0,25

Tabela 2: Suscetibilidade *in vitro* ao AmBisome de espécies de Bolores

Espécies	Nº de isolados	Faixa [µg/ml]
<i>Aspergillus spp.</i>		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	29	0,5-2
<i>Aspergillus terreus</i>	34	2-4
<i>Aspergillus flavus</i>	21	1-4
<i>Aspergillus niger</i>	13	1-2
Zigomicetos		
<i>Rhizomucor spp.</i>	17	0,3-0,125
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125-1
<i>Absidia spp.</i>	17	0,5-2
<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>oligosporus</i>	3	0,03-0,25
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1-4
<i>Rhizopus spp.</i>	12	1-4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03-0,5
<i>Mucor spp.</i>	11	0,03-0,5
<i>Cunninghamella spp.</i>	4	0,5-4
Outras		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	>8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1-2
<i>Penicillium marneffeii</i>	2	0,03-0,25
<i>Penicillium spp.</i>	2	0,5-1
<i>Fusarium solani</i>	2	4-8
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0,03-0,5
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	1-2
<i>Curvularia lunata</i>	2	0,125-0,5
<i>Bipolaris australiensis</i>	2	0,01-0,06
<i>Rhinocladiella aquaspersa</i>	2	0,5-1

Foi demonstrado que o **AmBisome** é eficaz em modelos animais de leishmaniose visceral (causada por *Leishmania infantum* e *Leishmania donovani*). Em camundongos infectados com *Leishmania infantum* e tratados com 3 a 7 doses de 3 mg/kg de **AmBisome**, observou-se que todos os regimes posológicos do **AmBisome** curaram os camundongos mais rapidamente do que o estibogluconato de sódio e não produziram toxicidade. Em camundongos infectados com *Leishmania donovani*, o **AmBisome** foi 5 vezes mais eficaz e 25 vezes menos tóxico que a anfotericina B.

4. CONTRAINDICAÇÕES

AmBisome é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes, a menos que, na opinião do médico, a condição que requer tratamento traga risco de morte e não haja outra opção terapêutica além do **AmBisome**.

Uso durante 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.

5. ADVERTENCIAS E PRECAUÇÕES

A infusão de **AmBisome** foi associada a relatos de reações anafiláticas e anafilactoides. Para detectar reações anafiláticas idiossincráticas e minimizar a dose aplicada em caso de reação, deve-se administrar inicialmente uma dose teste. Se houver reação anafilática ou anafilactóide, deve-se interromper a infusão imediatamente e o paciente não deverá receber novas infusões de **AmBisome**.

Outras reações graves associadas à infusão podem ocorrer durante a administração de produtos contendo anfotericina B, incluindo **AmBisome**. Embora as reações infusionais em geral não sejam graves, devem-se considerar medidas preventivas ou de tratamento dessas reações em pacientes tratados com **AmBisome**. A infusão a taxas mais lentas (2 horas) e a administração rotineira de difenidramina, paracetamol, petidina e/ou hidrocortisona são descritas como medidas eficazes em prevenir e tratar essas reações.

AmBisome mostrou-se bem menos tóxico que a anfotericina B convencional, principalmente em relação à nefrotoxicidade, embora possa causar reações adversas, inclusive renais.

Em estudos comparando **AmBisome** em dose diárias de 3 mg/kg com doses diárias mais altas (5, 6 ou 10 mg/kg), observou-se que as taxas de incidência de aumento

de creatinina sérica, hipocalemia e hipomagnesemia foram visivelmente maiores nos grupos que receberam doses mais altas.

Foi relatada toxicidade pulmonar aguda em pacientes que receberam anfotericina B (em complexo com desoxicolato de sódio) durante ou logo após transfusões de leucócitos. Recomenda-se manter o intervalo mais longo possível entre as infusões e monitorar a função pulmonar.

Este medicamento contém SACAROSE.

Tratamento de pacientes de diálise renal: Alguns dados sugerem que não é necessário ajustar a dose em pacientes submetidos à hemodiálise ou hemofiltração, embora a administração de **AmBisome** deva ser evitada durante o procedimento.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foi feito nenhum estudo específico de interações de **AmBisome**. No entanto, os seguintes medicamentos são conhecidos por interagirem com a anfotericina B e podem interagir com o **AmBisome**:

Medicamentos nefrotóxicos: A administração concomitante de **AmBisome** e outros agentes nefrotóxicos (p.ex., ciclosporina, aminoglicosídeos e pentamidina) pode aumentar o potencial de toxicidade renal induzido pelo medicamento em alguns pacientes. No entanto, em pacientes tratados com ciclosporina e/ou aminoglicosídeos, o **AmBisome** foi associado a uma nefrotoxicidade significativamente menor em comparação à anfotericina B convencional.

Recomenda-se monitorar regularmente a função renal em pacientes tratados com **AmBisome** ou qualquer outro medicamento nefrotóxico.

Corticosteroides, corticotropina (ACTH) e diuréticos: O uso concomitante de corticosteroides, ACTH e diuréticos (de alça e tiazídicos) pode potencializar a hipocalemia.

Glicosídeos digitálicos: A hipocalemia induzida por **AmBisome** pode potencializar a toxicidade por digitálicos.

Relaxantes musculares esqueléticos: A hipocalemia induzida por **AmBisome** pode aumentar o efeito curariforme de relaxantes musculares esqueléticos (p.ex., tubocurarina).

Antifúngicos: O uso concomitante de flucitosina pode aumentar a toxicidade deste fármaco ao elevar sua absorção celular ou dificultar a sua excreção renal.

Agentes antineoplásicos: O uso concomitante de agentes antineoplásicos pode aumentar o potencial de nefrotoxicidade, broncospasmo e hipotensão. Deve-se ter cautela ao administrar agentes antineoplásicos ao mesmo tempo.

Transfusões de leucócitos: Há relatos de toxicidade pulmonar aguda em pacientes que receberam anfotericina B (como complexo de desoxicolato de sódio) durante ou logo após transfusões de leucócitos. Recomenda-se que essas infusões sejam separadas por um período o mais longo possível e monitorar a função pulmonar.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

AmBisome é um produto de dose única, estéril, liofilizado, que não contém conservantes. Devido a suas características microbiológicas, o produto deve ser usado imediatamente após ser reconstituído. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento do material antes da utilização serão de responsabilidade do usuário e não deverão exceder 24 horas a temperaturas entre 2 e 8°C, exceto se a reconstituição e a diluição tiverem sido feitas em condições assépticas controladas e validadas.

Quando a reconstituição e diluição forem feitas em condições assépticas controladas e validadas, o seguinte poderá ser usado para determinar os períodos de uso do medicamento.

AmBisome reconstituído, 50 mg de anfotericina B lipossomal em pó para solução para infusão:

A estabilidade físico-química foi demonstrada nas seguintes condições de armazenamento.

Frascos-ampolas de vidro: 24 horas a 25 ± 2 °C expostos à luz ambiente.

Frascos-ampolas de vidro: até 7 dias entre 2 e 8 °C.

Seringas de polipropileno: até 7 dias entre 2 e 8 °C.

Não congelar.

Concentrado após diluição com soluções de dextrose:

A estabilidade físico-química foi demonstrada nas seguintes condições de armazenamento com diluição em infusão de dextrose e armazenamento em bolsas de infusão de PVC ou poliolefina.

Diluyente	Diluição	Concentração de anfotericina B mg/ml	Tempo máximo de armazenamento a 2-8°C	Tempo máximo de armazenamento a 25±2°C
Dextrose 5%	1:2	2,0	7 dias	48 horas
	1:8	0,5	7 dias	48 horas
	1:20	0,2	4 dias	24 horas
Dextrose 10%	1:2	2,0	48 horas	72 horas
Dextrose 20%	1:2	2,0	48 horas	72 horas

Precauções especiais de conservação

AmBisome, 50 mg de anfotericina B lipossomal em pó para solução para infusão. Não armazenar acima de 25 °C. Não congelar.

Não armazenar frascos-ampolas parcialmente usados para uso futuro em pacientes.

Natureza e conteúdo do recipiente

AmBisome é fornecido em frascos-ampolas de vidro tipo I estéreis contendo 15, 20 ou 30 ml. O sistema de fechamento consiste em uma rolha de borracha butílica, lacre de alumínio e tampa de plástico removível. Os frascos-ampolas de dose única são embalados em caixas de 10 unidades e 10 filtros.

Algumas apresentações podem não estar disponíveis comercialmente.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

LEIA CUIDADOSAMENTE TODA ESTA SEÇÃO ANTES DE INICIAR A RECONSTITUIÇÃO.

AmBisome NÃO é equivalente a outros produtos que contêm anfotericina.

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

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

reconstituição, o concentrado terá aspecto de uma dispersão amarelo translúcida. 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 adiante).

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 estéril. Usando o filtro de 5 microns fornecido, instile a preparação de **AmBisome** em um recipiente estéril com a quantidade correta de solução de dextrose (5%, 10% ou 20%) para infusão.

Este produto medicinal não deve ser misturado a outros produtos medicinais, exceto aqueles mencionados neste parágrafo. **AmBisome** é incompatível com soluções salinas e não deve ser misturado a outras drogas ou eletrólitos.

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

Exemplo de preparação de solução de AmBisome para infusão na dose de 3mg/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%)	Volume de dextrose 5% necessário (ml)	Volume total (ml; AmBisome mais dextrose 5%)
10	1	30	7,5	142,5	150	7,5	15
25	2	75	18,75	356,25	375	18,75	37,5
40	3	120	30	570	600	30	60
55	4	165	41,25	783,75	825	41,25	82,5
70	5	210	52,5	997,5	1050	52,5	105
85	6	255	63,75	1211,25	1275	63,75	127,5

* 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.

Modo de administração

Uma dose teste (1 mg) deve ser administrada por infusão lenta durante até 10 minutos. Em seguida, o paciente deve ser cuidadosamente observado por 30 minutos.

O **AmBisome** deve ser administrado por infusão intravenosa com 30 a 60 minutos de duração. Para doses acima de 5 mg/kg/dia, recomenda-se infundir durante 2 horas (ver também a seção 5). A concentração recomendada para infusão intravenosa é de 0,2 a 2,0 mg/ml de anfotericina B na forma de **AmBisome**.

Pacientes adultos

A dose de anfotericina B na forma de **AmBisome** deve ser ajustada às necessidades específicas de cada paciente.

- Com base na experiência clínica atual, para tratar infecções micóticas sistêmicas deve ser iniciado com 3 mg/kg de peso corporal. A duração média do tratamento em estudos clínicos foi de 14 a 15 dias (ver Seção 2). Em seguida, a dose de **AmBisome** é adaptada às necessidades do paciente.
- Para tratar febre de origem indeterminada em pacientes neutropênicos, a dose é de 3 mg/kg/dia.
- Leishmaniose visceral: Pode-se usar 1,0 a 1,5 mg/kg/dia durante 21 dias ou 3,0 mg/kg/dia durante 10 dias no tratamento de leishmaniose visceral. Em pacientes imunocomprometidos (p.ex., HIV positivos), pode-se administrar 1,0 a 1,5 mg/kg/dia durante 21 dias. Devido ao risco de recidiva, uma terapia de manutenção ou uma nova sessão de terapia de indução pode ser indicada.

Pacientes pediátricos

O tratamento de infecções fúngicas sistêmicas e febre de origem indeterminada com **AmBisome** foi bem-sucedido em pacientes pediátricos, sem relatos de reações adversas incomuns. **AmBisome** foi estudado em pacientes pediátricos de 1 mês a 18 anos de idade. A dose deve ser calculada da mesma forma que em adultos, por quilograma de peso corporal. A segurança e eficácia de **AmBisome** não foram estabelecidas em crianças com menos de um mês.

Pacientes idosos

Não é necessário alterar a dose ou frequência de administração.

Insuficiência renal

Em estudos clínicos, **AmBisome** foi administrado em pacientes com insuficiência renal preexistente em doses de 1 a 5 mg/kg/dia. Não foi necessário ajustar a dose ou a frequência de administração (ver seção 5).

Insuficiência hepática

Não se tem disponíveis resultados em que se possa basear uma recomendação de dose para pacientes com insuficiência hepática.

Embora interações de **AmBisome** com outras drogas não tenham sido observadas até o momento, pacientes que requerem terapia concomitante com outras drogas deverão ser monitorados atentamente. Tem sido relatado que a anfotericina B convencional interage com as seguintes drogas; agentes antineoplásicos, corticosteróides e corticotrofina (ACTH), glicosídeos digitálicos e relaxantes da musculatura esquelética. Nenhuma evidência dos benefícios provenientes do uso de fluorcitosina com **AmBisome** foi observada. Embora a sinergia entre anfotericina B e fluorcitosina tenha sido relatada, a anfotericina B pode aumentar a toxicidade da fluorcitosina por aumentar a captura celular da mesma e, conseqüentemente evitar sua excreção renal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Febre e tremores ou calafrios são as reações mais comuns associadas à infusão e são esperadas durante a administração de **AmBisome**. Mais raramente, as reações infusionais podem causar um ou mais dos seguintes sintomas: aperto ou dor no peito, dispnéia, broncos pasmo, rubor, taquicardia, hipotensão e dor musculoesquelética (descrita como dor nas articulações, dor nas costas e dor nos ossos). Essas reações se resolvem rapidamente ao se interromper a infusão e podem não ocorrer em doses subseqüentes ou quando são utilizadas taxas de infusão mais lentas (2 horas).

Além disso, as reações infusionais também podem ser evitadas por pré-medicação, mas as reações de natureza grave podem exigir descontinuação permanente do **AmBisome**.

Em dois estudos comparativos duplos cegos, os pacientes tratados com **AmBisome** tiveram incidência significativamente menor de reações infusionais que os pacientes tratados com anfotericina B convencional ou complexo lipídico de anfotericina B.

Os dados agregados de estudos clínicos randomizados que compararam **AmBisome** e anfotericina B convencional em mais de 1000 pacientes mostraram que as reações adversas são bem menos graves e menos freqüentes em pacientes tratados com **AmBisome** que com a anfotericina B convencional.

A maioria dos pacientes que recebe anfotericina B convencional intravenosa apresenta algum grau de nefrotoxicidade. Em dois estudos duplos cegos, a incidência de nefrotoxicidade em pacientes tratados com **AmBisome** (definida como aumento da creatinina sérica maior do que 2,0 vezes a medida basal) foi aproximadamente a metade da relatada para os tratados com anfotericina B convencional ou com complexos lipídicos de anfotericina B.

As seguintes reações adversas foram atribuídas a **AmBisome** com base em dados de estudos clínicos e experiência após introdução no mercado. A freqüência baseia-se na análise de dados agregados de estudos clínicos incluindo 688 pacientes tratados com **AmBisome**: a freqüência das reações adversas identificadas na experiência após introdução no mercado não é conhecida. As reações adversas estão listadas a seguir por classe de sistemas de órgãos do MEDDRA (dicionário médico para atividades regulatórias) e separadas por freqüência.

As freqüências são definidas como:

Reação muito comum ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento. ($\geq 1/10$)

Reação comum ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento. ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)

Reação incomum ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento. ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$)

Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis)

Os efeitos indesejáveis observados em cada grupo foram os seguintes (ordem decrescente de gravidade):

DOENÇAS DO SANGUE E DO SISTEMA LINFÁTICO

Incomum: Trombocitopenia

Desconhecida: Anemia

DOENÇAS DO SISTEMA IMUNITÁRIO

Incomum: Reação anafilactoide

Desconhecida: Reações anafiláticas, hipersensibilidade

DOENÇAS DO METABOLISMO E DA NUTRIÇÃO

Muito comum: Hipocalemia

Comum: Hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglicemia

DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO

Comum: Dor de cabeça

Incomum: Convulsão

CARDIOPATIAS

Comum: Taquicardia

Desconhecida: Parada cardíaca, arritmia

VASCULOPATIAS

Comum: Hipotensão, vasodilatação, rubor

DOENÇAS RESPIRATÓRIAS, TORÁCICAS E DO MEDIASTINO

Comum: Dispneia

Incomum: Broncos pasmo

DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

Muito comum: Náusea, vômito

Comum: Diarréia, dor abdominal

AFECÇÕES HEPATOBILIARES

Comum: Exames da função hepática com resultados anormais, Hipobilirrubinemia, fosfatase alcalina aumentada

AFECÇÕES DOS TECIDOS CUTÂNEOS E SUBCUTÂNEOS

Comum: Erupção cutânea

Desconhecida: Edema angioneurótico

AFECÇÕES MUSCULOSQUELÉTICAS E DOS TECIDOS CONJUNTIVOS

Comum: Dor na região dorsal

Desconhecida: Rabdomiólise (associada à hipocalemia), dor musculoesquelética (descrita como artralgia ou dor óssea)

DOENÇAS RENAIS E URINÁRIAS

Comum: Creatinina aumentada, ureia no sangue aumentada

Desconhecida: Falência renal, insuficiência renal

PERTURBAÇÕES GERAIS E ALTERAÇÕES NO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO

Muito comum: Calafrio, pirexia

Comum: Dor torácica

Interferência em ensaios químicos do fósforo:

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. Esse teste é usado para determinar a quantidade de fósforo inorgânico em amostras de soro, plasma ou urina de seres humanos.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm> ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A toxicidade do **AmBisome** devido à superdose aguda não foi estudada.

Se ocorrer superdose, interrompa imediatamente a administração, observe atentamente o estado clínico do paciente, inclusive a função renal e hepática, os eletrólitos séricos e o estado hematológico. A hemodiálise ou a diálise peritoneal não parecem afetar a eliminação do **AmBisome**.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

AmBisome é uma marca registrada da Gilead Sciences, Inc.

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)

