

AmBisome[®]

anfotericina B lipossomal

UNITED MEDICAL LTDA.

Pó para solução para infusão

50 mg/ frasco

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

AmBisome®

anfotericina B lipossomal

Pó para Solução para Infusão

APRESENTAÇÃO

AmBisome® Pó para Solução para Infusão é um produto liofilizado estéril para infusão intravenosa. É um pó estéril amarelo-vivo apresentado em frascos-ampola de vidro de 20 ml. Cada frasco-ampola contém, como ingrediente ativo, 50 mg de anfotericina B encapsulado em lipossomas. Após a reconstituição, o concentrado contém 4 mg/ml de anfotericina B. Cada caixa contém dez frascos-ampola com 10 filtros de 5 micra descartáveis estéreis.

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

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 MÊS

COMPOSIÇÃO

Ingredientes ativos:

50 mg de anfotericina B (50.000 unidades)

Ingredientes inativos:

fosfatidilcolina hidrogenada de soja, colesterol, distearoil fosfatidilglicerol sódico, racealfatocoferol, sacarose, succinato dissódico hexaidratado, hidróxido de sódio e ácido clorídrico.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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-infeccioso, tais como criptococose, blastomicose norte-americana, candidíase disseminada, coccidioomicose, aspergilose, histoplasnose, 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.

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. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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 de **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 **AmBisome**[®] a 3 mg/kg/dia foi tão eficaz quanto a anfotericina B convencional. A eficácia de **AmBisome**[®] no tratamento de leishmaniose visceral foi claramente demonstrada em uma grande população de pacientes imunocompetentes.

Infecções invasivas 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). (Clinical Study Report GS-131-101: A Phase 3b, Multi-Center, Randomized, Double Blind Study of the Safety and Efficacy of an AmBisome Loading Dose Regimen Versus a Standard AmBisome Regimen for the Initial Treatment of Invasive Aspergillosis and Other Filamentous Fungal Infections in Immunocompromised Patients. 23 June 2006). 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 ataque (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 ataque. A diferença não foi estatisticamente significativa.

Avaliação da resposta categórica ao tratamento com **AmBisome®** no estudo GS-131-101

Avaliação clínica	Dose padrão (N=107)		Dose de ataque (N=94)		Valor p ^a
	n	%	n	%	
Resposta completa	1	<1	2	2	0,6626
Resposta parcial	52	49	41	44	
Resposta estável	8	7	5	5	
Falha	36	34	36	38	
Não avaliável	10	9	10	11	

^aAnálise ordinal com pontuações igualmente distantes (ajustados por grupo) com “Não avaliável” excluído da análise.

Candidíase invasiva

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 (Kuse et al., Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. Lancet 2007 May 5; 369(9572): 1519-27). **AmBisome®** e 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).

Sucesso no tratamento em um estudo clínico de micafungina versus anfotericina B lipossomal

	micafungina		anfotericina B lipossomal		Diferença nas proporções (IC de 95%)
	Número de pacientes	Número de pacientes tratados com sucesso (%)	Número de pacientes	Número de pacientes tratados com sucesso (%)	
Geral	202	181 (89,6%)	190	170 (89,5%)	0,1% (-5,9 a 6,2)
Resposta completa		159 (78,7%)		148 (77,9%)	
Resposta parcial		22 (10,9%)		22 (11,6%)	

Terapia Empírica em Pacientes com Neutropenia Febril

Estudo 94-0-002 (Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 1999; 340: 764–71.), um estudo randomizado, duplo-cego, comparativo e multicêntrico, avaliou a eficácia de **AmBisome®** (1,5 - 6 mg/Kg/dia) comparada ao desoxicolato de anfotericina B (0,3 - 1,2

mg/Kg/dia) no tratamento empírico de 687 pacientes neutropênicos, adultos e pediátricos, que estavam febris apesar de terem recebido pelo menos 96 horas de terapia antibacteriana de amplo espectro. O sucesso terapêutico exigia: (a) resolução da febre durante o período neutropênico, (b) ausência de uma infecção fúngica emergente, (c) sobrevida do paciente por pelo menos 7 dias após a terapia, (d) nenhuma descontinuação da terapia devido à toxicidade ou ausência de eficácia e (e) resolução de qualquer infecção fúngica na entrada do estudo.

As taxas de sucesso terapêutico geral para **AmBisome®** e desoxicolato de anfotericina B foram equivalentes. Os resultados são resumidos na tabela a seguir.

Observação: As categorias apresentadas abaixo não são mutuamente exclusivas.

**Terapia Empírica em Pacientes com Neutropenia Febril:
Estudo randomizado, duplo-cego em 687 pacientes**

	AmBisome®	anfotericina B
Número de pacientes que receberam, pelo menos, uma dose do medicamento do estudo	343	344
Sucesso geral	171 (49,9%)	169 (49,1%)
Resolução da febre durante o período neutropênico	199 (58%)	200 (58,1%)
Infecção fúngica não emergente	294 (85,7%)	297 (86,3%)
Sobrevida até 7 dias após o medicamento do estudo	318 (92,7%)	308 (89,5%)
Medicamento do estudo não descontinuado prematuramente devido a toxicidade ou ausência de eficácia*	294 (85,7%)	280 (81,4%)

*População de Pacientes: todos os pacientes randomizados que receberam pelo menos uma dose do medicamento do estudo.

Esta equivalência terapêutica não teve nenhuma relação aparente com o uso de profilaxia antifúngica antes do estudo ou fatores de estimulação de colônia granulocítica concomitantes.

As incidências de infecções fúngicas emergentes, confirmadas micologicamente e clinicamente diagnosticadas, são apresentadas na tabela a seguir. **AmBisome®** e anfotericina B demonstraram ser equivalentes em relação ao número total de infecções fúngicas emergentes.

**Terapia Empírica em Pacientes com Neutropenia Febril:
Infecções fúngicas emergentes**

	AmBisome®	anfotericina B
Número de pacientes recebendo, pelo menos, uma dose do medicamento do estudo	343	344
Infecção fúngica micologicamente confirmada	11 (3,2%)	27 (7,8%)
Infecção fúngica clinicamente diagnosticada	32 (9,3%)	16 (4,7%)
Total de infecções fúngicas emergentes	43 (12,5%)	43 (12,5%)

As infecções fúngicas micologicamente confirmadas na inclusão no estudo foram resolvidas em 8 de 11 pacientes do grupo **AmBisome®** e em 7 de 10 no grupo anfotericina B.

O Estudo 97-0-034 (Wingard JR, White MH, Anaissie E, et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid

complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. Clin Infect Dis 2000; 31: 1155–63.), um estudo randomizado, duplo-cego, comparativo e multicêntrico avaliou a segurança de **AmBisome**[®] (3 e 5 mg/kg/dia) comparada ao complexo lipídico de anfotericina B (5 mg/kg/dia) no tratamento empírico de 202 pacientes neutropênicos adultos e 42 pediátricos. Cento e sessenta e seis pacientes receberam **AmBisome**[®] (85 pacientes receberam 3 mg/kg/dia e 81 receberam 5 mg/kg/dia) e 78 pacientes receberam complexo lipídico de anfotericina B. Os pacientes do estudo estavam febris apesar de terem recebido pelo menos 72 horas de terapia antibacteriana de amplo espectro. O objetivo primário deste estudo foi a segurança. O estudo não foi desenhado para obter conclusões estatisticamente significativas relacionadas à eficácia comparativa e, na verdade, complexo lipídico de anfotericina B não está rotulado para esta indicação.

Dois estudos de apoio, prospectivos, randomizados, abertos, comparativos e multicêntricos examinaram a eficácia de duas dosagens de **AmBisome**[®] (1 e 3 mg/kg/dia) em comparação ao desoxicolato de anfotericina B (1 mg/kg/dia) no tratamento de pacientes neutropênicos com infecções fúngicas presumidas. Estes pacientes foram submetidos à quimioterapia como parte de um transplante de medula óssea ou apresentavam doença hematológica. O estudo 104-10 (Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. Br J Haematol 1997;98 (3):711-8.) incluiu pacientes adultos (n = 134). O estudo 104-14 (Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvaloy S, Catovsky D, et al. A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients. Br J Haematol 1997;98 (3):711-8.) incluiu pacientes pediátricos (n = 214). Ambos os estudos apoiaram a equivalência de eficácia de **AmBisome**[®] e anfotericina B como terapia empírica em pacientes com neutropenia febril.

Mucormicose invasiva (zigomicose)

Não há estudos clínicos randomizados em grande escala em mucormicose. Um estudo piloto de 20 pacientes comparou a monoterapia com **AmBisome**[®] (doses \geq 5 mg/kg) versus **AmBisome**[®] com deferasirox. O sucesso geral (vivo, clinicamente estável, radiologicamente melhor) nos dias 30 e 90 foi de 6/9 (67%) e 5/9 (56%) no grupo que recebeu apenas **AmBisome**[®] em comparação a **AmBisome**[®] mais deferasirox (2/11 (18%) nos dias 30 e 90). Um estudo retrospectivo de 15 anos de duração incluiu 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.

Leishmaniose visceral

AmBisome[®] foi estudado em pacientes com leishmaniose visceral infectados na bacia do Mediterrâneo por *Leishmania infantum*, documentada ou suspeita. Os estudos clínicos não forneceram dados conclusivos em relação à eficácia contra *L. donovani* ou *L. chagasi*.

AmBisome[®] atingiu altas taxas de depuração aguda do parasita em pacientes imunocompetentes quando doses totais de 12 a 30 mg/kg foram administradas. A maioria destes pacientes imunocompetentes permaneceu livre de recidiva durante períodos de acompanhamento de 6 meses ou mais. Embora uma eliminação aguda de parasitas tenha sido atingida na maioria dos pacientes imunocomprometidos que receberam doses totais de 30 a 40 mg/kg, observou-se que a maioria destes pacientes apresentou recidiva nos 6 meses após a finalização da terapia. Dos 21 pacientes imunocomprometidos estudados, 17 tinham coinfeção por HIV; aproximadamente metade dos pacientes infectados por HIV tinha AIDS. A tabela a seguir apresenta uma

comparação das taxas de eficácia entre pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos infectados na baía do Mediterrâneo que não receberam tratamento prévio ou receberam tratamento prévio remoto para leishmaniose visceral. A eficácia é expressa tanto como eliminação aguda do parasita no final da terapia (FT) quanto sucesso geral (eliminação sem recidiva) durante o período de acompanhamento de mais de 6 meses para pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos.

Eficácia de AmBisome® em Leishmaniose Visceral

Pacientes imunocompetentes			
No. de pacientes	Eliminação do parasita (%) no FT		Sucesso geral (%) no acompanhamento
87	86/87 (98,9)		83/86 (96,5)
Pacientes imunocomprometidos			
Regime	Dose total	Eliminação do parasita (%) no FT	Sucesso geral (%) no acompanhamento
100 mg/dia X 21 dias	29-38,9 mg/kg	10/10 (100)	2/10 (20)
4 mg/kg/dia, dias 1-5, e 10, 17, 24, 31, 38	40 mg/kg	8/9 (88,9)	0/7 (0)
TOTAL		18/19 (94,7)	2/17 (11,8)

FT = Final da Terapia

Quando acompanhados por 6 meses ou mais após o tratamento, a taxa de sucesso geral dos pacientes imunocompetentes foi de 96,5% e a taxa de sucesso geral dos pacientes imunocomprometidos foi de 11,8% devido a recidiva da maioria dos pacientes. Embora relatos de casos tenham sugerido que possa haver uma função da terapia de longa duração na prevenção de recidivas em pacientes coinfectados pelo HIV (Lopez-Dupla, et al. J. Antimicrob Chemother 1993; 32:657-659), não existe nenhum dado disponível até o momento documentando a eficácia ou segurança de cursos repetidos de AmBisome® ou de terapia de manutenção com este medicamento em pacientes imunocomprometidos.

Tratamento de Pacientes com Infecções por Espécies *Aspergillus*, Espécies *Candida* e/ou Espécies *Cryptococcus* Refratárias ao Desoxicolato de Anfotericina B ou em Pacientes onde o Comprometimento Renal ou Toxicidade Inaceitável Impeça o Uso de Desoxicolato de Anfotericina B

AmBisome® foi avaliado em um estudo de uso compassivo em pacientes hospitalizados com infecções fúngicas sistêmicas. Estes pacientes apresentavam infecções fúngicas refratárias ao desoxicolato de anfotericina B, eram intolerantes ao uso do desoxicolato de anfotericina B ou apresentavam insuficiência renal pré-existente. O recrutamento de pacientes envolveu 140 episódios de infecção em 133 pacientes, 53 episódios avaliáveis para a resposta micológica e 91 episódios para o resultado clínico. A taxa de erradicação micológica global foi de 64% e a taxa de sucesso clínico global foi de 82%. A tabela a seguir mostra os resultados por isolado fúngico.

	Espécie <i>Aspergillus</i>	Espécie <i>Candida</i>
Erradicação Micológica	10/23 (43%)	17/21 (81%)
Sucesso Clínico	21/33 (64%)	38/42 (90%)

Estudos que Compararam AmBisome® com Anfotericina B Convencional

Em dois estudos duplo-cegos, comparativos, pacientes tratados com AmBisome® apresentaram uma incidência significativamente menor de reações relacionadas à infusão, quando comparados com aqueles tratados com anfotericina B convencional ou complexo lipídico de anfotericina B.

Em dados agrupados de estudos clínicos randomizados e controlados que compararam AmBisome® com anfotericina B convencional em mais de 1.000 pacientes, as reações adversas relatadas foram consideravelmente menos graves e menos frequentes em pacientes tratados com AmBisome® comparados àqueles tratados com anfotericina B convencional.

Nefrotoxicidade ocorre em algum grau com anfotericina B convencional na maioria dos pacientes administrados por via intravenosa. Em dois estudos duplo-cegos, a incidência de nefrotoxicidade com AmBisome® (medida por aumento da creatinina sérica maior que 2 vezes o valor basal) é aproximadamente metade daquela relatada para anfotericina B convencional ou complexo lipídico de anfotericina B.

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 anfílicas, como os fosfolípidios. Os fosfolípidios se organizam em uma membrana de dupla camada quando expostos a soluções aquosas. Os grupamentos lipofílicos da molécula de anfotericina B 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 permeabilidade da membrana 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 danifica células fúngicas.

Propriedades farmacocinéticas

O perfil farmacocinético de **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 de **AmBisome**[®] é bem diferente do descrito na literatura para a anfotericina B convencional, com concentrações plasmáticas ($C_{m\acute{a}x}$) mais elevadas de anfotericina B e exposição (AUC_{0-24}) maior após administração de **AmBisome**[®], que após anfotericina B convencional.

Absorção

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

$C_{m\acute{a}x}$:	7,3 μ g/ml (\pm 3,8) a 83,7 μ 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 μ g.h/ml (\pm 14) a 555 μ g.h/ml (\pm 311)
Clearance (Cl):	11 ml/h/kg (\pm 6) a 51 ml/h/kg (\pm 44)
Volume de distribuição em estado de equilíbrio (V_{eq}):	0,10 l/kg (\pm 0,07) a 0,44 l/kg (\pm 0,27)

Os valores farmacocinéticos máximos e mínimos não vêm, necessariamente, de doses maiores e menores, respectivamente. 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 proporcionalmente maiores do que o 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.

Distribuição

O volume de distribuição no 1º dia e no estado de equilíbrio sugere ampla distribuição de **AmBisome**[®] nos tecidos.

Após administrações repetidas, a meia-vida de eliminação terminal ($t_{1/2B}$) de **AmBisome**[®] foi de aproximadamente 7 horas.

Metabolismo

As vias metabólicas da anfotericina B e do **AmBisome**[®] são desconhecidas.

Excreção

A excreção de **AmBisome**[®] não foi estudada.

Devido ao tamanho dos lipossomas, **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 comparações com anfotericina B convencional.

Insuficiência renal

O efeito da insuficiência renal na farmacocinética de **AmBisome**[®] ainda não foi estudado formalmente. **AmBisome**[®] foi administrado a pacientes com comprometimento renal preexistente nas doses de 1 a 5 mg/kg/dia em estudos clínicos, não sendo necessário ajustar a dose ou frequência de administração. Dados publicados na literatura (Meunier F, Prentice HG, Ringden O. Liposomal amphotericin B (AmBisome): safety data from a phase II/III clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 1991;28 (Suppl B):83-91; Mills W, Chopra R, Linch DC, Goldstone AH. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Br J Haematol* 1994;86 (4):754-60; Ringdén O, Meunier F, Tollemar J, Ricci P, Tura S, Kuse E, Viviani MA, Gorin NC, Klastersky J, Fenaux P, et al. Efficacy of amphotericin B encapsulated in liposomes (AmBisome) in the treatment of invasive fungal infections in immunocompromised patients. *J Antimicrob Chemother.* 1991 Oct;28 Suppl B:73-82.) sugerem não ser necessário ajustar a dose em pacientes submetidos a hemodiálise e hemofiltração, entretanto, a administração de **AmBisome**[®] deve ser evitada durante o procedimento.

Como **AmBisome**[®] é potencialmente nefrotóxico, deve ser realizado monitoramento da função renal antes de iniciar o tratamento em pacientes com doença renal preexistente ou em pacientes com insuficiência renal prévia, assim como regularmente durante a terapia.

Atividades *in vitro* e *in vivo*

Atividade *in vitro*

Anfotericina B, o componente antifúngico do **AmBisome**[®], mostra 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 e informações locais devem ser obtidas sobre a suscetibilidade, em especial ao tratar infecções graves. Como ocorre com todos os agentes antimicrobianos, foram identificados isolados clínicos pouco suscetíveis 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* de espécies de leveduras ao AmBisome®

Espécies	Nº de isolados	Faixa [$\mu\text{g/ml}$]
<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 lusitaniae</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* de espécies de Bolores ao AmBisome®

Espécies	Nº de isolados	Faixa [$\mu\text{g/ml}$]
<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>Rhinoctadiella aquaspersa</i>	2	0,5-1

Atividade *in vivo*

AmBisome[®] é ativo em modelos animais contra *A fumigatus*, *A flavus*, *A niger*, *C albicans*, *C krusei*, *C lusitaniae*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Trichosporon beigelii*, *Leishmania donovani*, e *Leishmania infantum*. A administração de **AmBisome**[®] nesses modelos animais demonstrou um prolongamento da sobrevivência dos animais infectados e/ou uma redução da carga de microrganismos em órgãos alvo.

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 de **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 mais de 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.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Geral

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

Em estudos que comparam 3 mg/kg diários de **AmBisome**[®] com doses maiores (5, 6 ou 10 mg/kg) observou-se que as taxas de incidência de elevação da creatinina sérica, hipocalemia e hipomagnesemia foram marcadamente maiores nos grupos de doses altas.

Reações Graves Associadas à Infusão

A infusão de **AmBisome**[®] foi associada a relatos de reações anafiláticas e anafilatóides. 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 anafilatóide grave, 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**[®] (ver seção 9). 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 (acima de 2 horas) ou a administração rotineira de difenidramina, paracetamol, petidina e/ou hidrocortisona são descritas como medidas eficazes em prevenir e tratar essas reações.

Testes Laboratoriais

Deve ser realizada avaliação laboratorial regular dos eletrólitos séricos, especialmente potássio e magnésio, assim como, da função renal, hepática e hematopoiética. Isso é especialmente importante em pacientes que estejam recebendo medicações nefrotóxicas concomitantes (ver “Interações Medicamentosas”). Devido ao risco de hipocalcemia, deve ser necessária suplementação de potássio apropriada durante o período de administração de **AmBisome**[®]. Se houver redução clinicamente significativa da função renal ou agravamento de outros parâmetros, deve-se considerar uma redução da dose, interrupção ou descontinuação do tratamento.

Toxicidade Pulmonar Aguda

Foi relatada toxicidade pulmonar aguda em pacientes que receberam anfotericina B (como 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.

Gravidez

Gravidez Categoria B

Estudos de desenvolvimento embriofetal, em ratos e coelhos, concluíram que **AmBisome**[®] não tem potencial teratogênico nessas espécies.

A segurança de **AmBisome**[®] em mulheres grávidas não foi bem estabelecida. **AmBisome**[®] só deve ser usado durante a gravidez se os possíveis benefícios forem superiores aos potenciais riscos para a mãe e o feto.

Infecções fúngicas sistêmicas foram tratadas com sucesso em mulheres grávidas com anfotericina B convencional sem efeito óbvio sobre o feto, mas o número de casos relatados é insuficiente para tirar alguma conclusão sobre a segurança de **AmBisome**[®] na gravidez.

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

Mães em Aleitamento

Não se sabe se **AmBisome**[®] é excretado no leite humano. Uma decisão deve ser tomada quanto a manter ou não o aleitamento durante o tratamento com **AmBisome**[®], considerando o potencial risco para o bebê, os benefícios do aleitamento materno e o benefício do tratamento para a mãe.

Carcinogênese, Mutagênese e Comprometimento da Fertilidade

Estudos de desenvolvimento embriofetal realizados tanto em ratos quanto em coelhos, concluíram que **AmBisome**[®] não possui nenhum potencial teratogênico nestas espécies.

Nenhum estudo de longa duração em animais foi realizado para avaliar o potencial carcinogênico de **AmBisome**[®]. **AmBisome**[®] não foi avaliado com a finalidade de determinar o seu potencial

mutagênico. Um Estudo Reprodutivo de Segmento I em ratos demonstrou um ciclo estrogênico anormal (diestro prolongado) e número reduzido de corpos lúteo nos grupos recebendo altas doses (10 e 15 mg/Kg, doses equivalentes a doses humanas de 1,6 e 2,4 mg/Kg com base na área de superfície corporal). **AmBisome**[®] não afetou a fertilidade ou dias de copulação. Não ocorreu nenhum efeito na função reprodutiva masculina.

Uso em Idosos, Crianças e Outros Grupos de Risco

Infecções fúngicas sistêmicas e febre de origem desconhecida foram tratadas com sucesso com **AmBisome**[®] em pacientes pediátricos, sem relatos de eventos adversos incomuns. **AmBisome**[®] foi estudado em pacientes pediátricos de um mês a 18 anos de idade. As doses devem ser calculadas na mesma base de quilogramas de peso corporal usada para adultos. A segurança e eficácia em pacientes pediátricos menores que um mês não foram estabelecidas.

Não é necessária alteração da dose ou da frequência de administração em pacientes idosos.

Tratamento de Pacientes em Diálise Renal

O efeito do comprometimento renal na farmacocinética de **AmBisome**[®] não foi formalmente estudado. **AmBisome**[®] tem sido administrado em pacientes com comprometimento renal preexistente nas doses de 1 a 5 mg/kg/dia em estudos clínicos e não foi necessário qualquer ajuste na dose ou frequência de administração. Dados publicados na literatura (Meunier F, Prentice HG, Ringden O. Liposomal amphotericin B (AmBisome): safety data from a phase II/III clinical trial. *J Antimicrob Chemother* 1991;28 (Suppl B):83-91. e Mills W, Chopra R, Linch DC, Goldstone AH. Liposomal amphotericin B in the treatment of fungal infections in neutropenic patients: a single-centre experience of 133 episodes in 116 patients. *Br J Haematol* 1994;86 (4):754-60.) sugerem não ser necessário ajuste de dose em pacientes submetidos à hemodiálise ou hemofiltração, no entanto, a administração de **AmBisome**[®] deve ser evitada durante o procedimento.

Como **AmBisome**[®] é potencialmente nefrotóxico, deve ser realizado monitoramento da função renal antes de iniciar o tratamento em pacientes com doença renal preexistente ou em pacientes com insuficiência renal prévia, assim como regularmente durante a terapia.

Hipercalemia

Foi relatada hipercalemia com o uso da **AmBisome**[®]. Alguns casos de hipercalemia resultaram no desenvolvimento de arritmias cardíacas e parada cardíaca. A maior parte dos casos de hipercalemia ocorreu em pacientes com insuficiência renal e em pacientes com suplementação de potássio devido hipocalemia prévia. O acompanhamento da função renal e avaliação laboratorial do potássio devem ser medidas antes e durante o tratamento com **AmBisome**[®]. Isso é particularmente importante em pacientes com doença renal pré-existente, com histórico de insuficiência renal, ou em pacientes que façam uso concomitante de medicamentos nefrotóxicos (ver “Interações Medicamentosas”).

CONTÉM AÇÚCAR

Este medicamento não deve ser tomado por pacientes com problemas hereditários raros de

intolerância à frutose, má absorção de glicose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltase.

Os efeitos de **AmBisome**[®] sobre a capacidade de dirigir ou operar máquinas não foram investigados. A ocorrência de alguns efeitos indesejáveis pode afetar a capacidade de dirigir e operar máquinas (ver seção 9: Reações Adversas).

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 **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, **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.

Corticosteróides, corticotropina (ACTH) e diuréticos: O uso concomitante de corticosteróides, ACTH e diuréticos (de alça e tiazídicos) pode potencializar a hipocalcemia. Em caso de uso concomitante, os níveis de eletrólitos séricos e a função cardíaca devem ser cuidadosamente monitorizados.

Glicosídeos digitálicos: A hipocalcemia induzida por **AmBisome**[®] pode potencializar a toxicidade por digitálicos. Em caso de uso concomitante, os níveis séricos de potássio devem ser cuidadosamente monitorizados.

Relaxantes musculares esqueléticos: A hipocalcemia induzida por **AmBisome**[®] pode aumentar o efeito curariforme de relaxantes musculares esqueléticos (p.ex., tubocurarina). Em caso de uso concomitante, os níveis séricos de potássio devem ser cuidadosamente monitorizados.

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.

Azóis (por exemplo, cetoconazol, miconazol, clotrimazol, fluconazol, etc.): Estudos em animais *in vivo* e *in vitro* da combinação de anfotericina B e imidazóis sugerem que imidazóis podem induzir resistência fúngica à anfotericina B. Terapia de combinação deve ser administrada com cautela, especialmente em pacientes imunocomprometidos.

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 que a função pulmonar seja monitorada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DE CRIANÇAS

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 química e física foi demonstrada nas seguintes condições de armazenamento.

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

Precauções especiais de conservação

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

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

Natureza e conteúdo do recipiente

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

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%) 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%) 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-ampola 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 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%) para infusão, por volume, produzindo uma concentração final de anfotericina B no intervalo recomendado (2,00 a 0,2 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 micra fornecido, instile a preparação de **AmBisome®** em um recipiente estéril com a quantidade correta de solução de dextrose (5%) para infusão.

Este medicamento não deve ser misturado a outros medicamentos, 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 de **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 3 mg/kg/dia em solução de dextrose 5% para infusão.

Peso (kg)	Número de frascos-ampola	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.

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.

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 um 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 e 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.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Febre e tremores ou calafrios são as reações mais frequentes associadas à infusão que são esperadas durante a administração de **AmBisome**[®]. Menos frequentes e raramente, as reações infusionais podem causar, um ou mais dos seguintes sintomas: aperto ou dor no peito, dispneia, broncoespasmo, rubor, taquicardia, hipotensão e dor musculoesquelética (descrita como dor nas articulações, dor nas costas e dor nos ossos). Essas reações se resolvem rapidamente ao interromper a infusão e podem não ocorrer em doses subsequentes ou quando são utilizadas taxas de infusão mais lentas (acima de 2 horas).

Além disso, as reações infusionais também podem ser evitadas por pré-medicação, porém, reações relacionadas à infusão de natureza grave podem exigir descontinuação permanente de **AmBisome**[®] (ver a Seção 5).

As seguintes reações adversas foram atribuídas a **AmBisome**[®] com base em dados de estudos clínicos e experiência após introdução no mercado. A frequência baseia-se na análise de dados agregados de estudos clínicos incluindo 688 pacientes tratados com **AmBisome**[®]: a frequência 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 frequência.

As frequências 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.
($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

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

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 SISTEMA LINFÁTICO

Incomum: Trombocitopenia

Desconhecida: Anemia

DOENÇAS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Incomum: Reação anafilactóide

Desconhecida: Reações anafiláticas, hipersensibilidade

DOENÇAS DO METABOLISMO E NUTRIÇÃO

Muito comum: Hipocalemia

Comum: Hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, hipercalemia

DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO

Comum: Dor de cabeça

Incomum: Convulsão

CARDIOPATIAS

Comum: Taquicardia

Desconhecida: Parada cardíaca, arritmia

VASCULOPATIAS

Comum: Hipotensão, vasodilatação, rubor

DOENÇAS RESPIRATÓRIAS, TORÁICAS E DO MEDIASTINO

Comum: Dispneia

Incomum: Broncoespasmo

DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

Muito comum: Náusea, vômito

Comum: Diarreia, dor abdominal

AFECÇÕES HEPATOBILIARES

Comum: Exames da função hepática com resultados anormais, Hiperbilirrubinemia, 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 hipocalcemia), 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.

Eventos adversos menos comuns

Os seguintes eventos adversos tem sido reportados em 2% a 10% dos pacientes tratados com **AmBisome®** que receberam quimioterapia ou transplante de medula óssea, ou em pacientes portadores do vírus HIV, em seis ensaios clínicos comparativos:

- **Corpo como um todo:** abdômen aumentado, reação alérgica, celulite, reação imunológica mediada por células, edema de face, doença de enxerto versus hospedeiro, mal-estar, dor no pescoço e complicação de procedimento.
- **Sistema cardiovascular:** arritmia, fibrilação atrial, bradicardia, parada cardíaca, cardiomegalia, hemorragia, hipotensão postural, doença cardíaca valvular, distúrbio vascular, vasodilatação (rubor).
- **Sistema digestório:** anorexia, constipação, boca/nariz secos, dispepsia, disfagia, eructação, incontinência fecal, flatulência, hemorróidas, hemorragia oral/gengiva, hematêmese, dano hepatocelular, hepatomegalia, exames da função hepática com resultados anormais, íleo paralítico, mucosite, distúrbio retal, estomatite, estomatite ulcerativa e doença hepática veno-oclusiva.
- **Distúrbios do sangue e sistema linfático:** anemia, distúrbio da coagulação, equimose, sobrecarga hídrica, petéquias, aumento ou diminuição da protrombina e trombocitopenia.
- **Transtornos Metabólicos e Nutricionais:** acidose, aumento da amilase, hipercloremia, hipercalcemia, hipermagnesemia, hiperfosfatemia, hiponatremia, hipofosfatemia,

hipoproteinemia, aumento da lactato desidrogenase, aumento do nitrogênio não proteico (NNP) e alcalose respiratória.

- **Sistema musculoesquelético:** artralgia, dor óssea, distonia, mialgia e rigidez muscular.
- **Sistema nervoso:** agitação, coma, convulsão, tosse, depressão, disestesia, tontura, alucinações, nervosismo, parestesia, sonolência, pensamentos anormais e tremor.
- **Sistema respiratório:** asma, atelectasia, hemoptise, soluços, hiperventilação, sintomas semelhantes aos da gripe (“influenza-like”), edema pulmonar, faringite, pneumonia, insuficiência respiratória, parada respiratória e sinusite.
- **Pele e Anexos:** alopecia, pele seca, herpes simples, inflamação no local de injeção, erupção maculopapular, púrpura, descoloração da pele, desordens cutâneas, úlceras cutâneas, urticária e erupção vesiculobolhosa.
- **Distúrbios Oftalmológicos:** conjuntivite, hemorragia ocular e olhos secos.
- **Sistema Urogenital:** função renal anormal, insuficiência aguda dos rins, insuficiência renal aguda, disúria, insuficiência renal, nefropatia tóxica, incontinência urinária e hemorragia vaginal.

Experiência pós-comercialização

Além das reações adversas mencionadas acima, as seguintes reações foram relatadas (infreqüentemente) na vigilância pós-comercialização: angioedema, eritema, urticária, broncoespasmo, cianose/hipoventilação, edema pulmonar, agranulocitose, cistite hemorrágica e rabdomiólise.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A toxicidade de **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 status hematológico. A hemodiálise ou a diálise peritoneal não parecem afetar a eliminação de **AmBisome®**.

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

III – DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE VENDA SOB PRESCRIÇÃO

AmBisome® é uma marca registrada da Gilead Sciences, Inc.

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

Registro: 1.2576.0007.001-1

Produzido por: Gilead Sciences, Inc., San Dimas, EUA ou Gilead Sciences, Inc., La Verne, EUA

Importado e Registrado por:

United Medical Ltda.

Av. dos Imarés, 401

CEP 04085-000 São Paulo, SP

CNPJ nº 68.949.239/0001-46

www.knighttx.com.br

sac.brasil@knighttx.com

SAC 0800-770-5180



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 21/05/2024.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/01/2010	026826107	Inclusão Inicial de texto de bula – RDC 47/09	NA	NA	NA	NA	Composição	VPS	50 mg/frasco
12/12/2014	11209391149	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Informações técnicas	VPS	50 mg/frasco
30/10/2015	0954776150	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Modo de usar (dissolução)	VPS	50 mg/frasco
25/02/2016	1299974161	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Apresentação e Composição Texto legal	VPS	50 mg/frasco
16/06/2016	1934622161	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Texto legal (Responsável Técnico)	VPS	50 mg/frasco
23/09/2016	2316243161	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	05/10/2005	442577054	Nova indicação terapêutica	29/08/2016	Indicações Terapêuticas Resultados de eficácia	VPS	50 mg/frasco
10/02/2017	0229380173	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Composição (DCB)	VPS	50 mg/frasco
11/07/2017	1425939177	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	06/01/2016	1139163164	Alteração dos cuidados de conservação	12/06/2017	Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	50 mg/frasco
21/06/2018	0497974185	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Reações Adversas	VPS	50 mg/frasco
09/08/2018	0788258181	Notificação de alteração de texto	NA	NA	NA	NA	Reações Adversas	VPS	50 mg/frasco

		de bula – RDC 60/12							
25/11/2020	4164038201	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Reações Adversas	VPS	50 mg/frasco
20/01/2021	0261122218	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	17/12/2019	3495757196	11035 RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão Maior de Local de Fabricação de Medicamento de Liberação Modificada	21/12/2020	Dizeres Legais	VPS	50 mg/frasco
30/09/2022	4766619226	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	50 mg/frasco
20/12/2023	1451221231	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	50 mg/frasco
21/05/2024	NA	Notificação de alteração de texto de bula – RDC 60/12	02/02/2024	0131829246	10726 - Informações de Farmacovigilância	NA	O que devo saber antes de usar este medicamento? Quais os males que este medicamento pode me causar? Advertências e precauções Reações adversas	VP/VPS	50 mg/frasco