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 anfofílicas tais como os fosfolipídios. Os fosfolipídios 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.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

A anfotericina B é um antibiótico macrocíclico, poliênico, com atividade antifúngica produzido por *Streptomyces nodosus.* Anfotericina B é uma droga fungistática ou fungicida dependendo da concentração alcançada nos fluídos corporais e da suscetibilidade dos fungos. Seu mecanismo de ação é parcialmente devido à sua ligação com um esterol (ergosterol) presente na membrana do fungo sensível, que resulta em mudança na permeabilidade de membrana, permitindo vazamento dos componentes celulares. As membranas de células de mamíferos também contém esteróis tais como o colesterol ao qual a anfotericina B tem menos afinidade de ligação que o ergosterol. Tem-se sugerido que os danos às células humanas e fúngicas causados pela anfotericina B podem compartilhar mecanismos comuns. **AmBisome®** é a anfotericina B liposomal. Os liposomas são vesículas esféricas, fechadas, formadas quando certos lipídios polares, tais como os fosfolipídios e o colesterol são dispersos em água. Os fosfolipídios se arranjam em membranas duplas únicas ou múltiplas concêntricas, quando expostos e homogeneizados em soluções aquosas. **AmBisome®** é um liposoma com uma única camada dupla, onde a droga se liga à membrana num complexo de cargas com o distearoilfosfatidilglicerol. Os liposomas têm aproximadamente 60 nm de diâmetro.

AmBisome® pode se manter intacto na circulação por períodos de tempo prolongados e se distribui na forma de liposomas intactos nos tecidos onde infecções fúngicas podem ocorrer. Tanto o **AmBisome®** quanto os liposomas com a mesma composição lipídica se associam preferencialmente com a superfície externa da parede da célula fúngica. **AmBisome®** age primeiramente ligando-se à parede externa do fungo, com subseqüente liberação da droga. Na liberação, supõe-se que a droga se transfira à membrana da célula fúngica rica em ergosterol, pela qual tem alta afinidade. A interação com o fungo ocorre tanto dentro quanto fora dos macrófagos, e acredita-se que seja mediada enzimaticamente.

FARMACOCINÉTICA

Os dados de farmacocinética provenientes de estudos com animais demonstraram que picos mais elevados nos níveis plasmáticos e maiores valores de área abaixo da curva para a anfotericina B foram alcançados após a administração de **AmBisome®**, em comparação com a droga convencional. Em estudos de biodisponibilidade realizados em ratos e camundongos, níveis mais elevados de anfotericina B foram alcançados em tecidos hepático e esplênico com a administração de **AmBisome®**. Todavia, os níveis de anfotericina B em tecido renal de ratos foram 5 a 6 vezes mais baixos para a dose administrada de **AmBisome®**, em comparação com a droga convencional, após administração repetitiva por 28 dias. Em outros órgãos, os níveis de anfotericina B nos tecidos foram similares, após administração de **AmBisome®** ou da droga convencional. **AmBisome®** tem um perfil farmacocinético que difere de forma significante daquele da anfotericina B. Na fase I dos estudos farmacocinéticos em pacientes, foi observado um aumento dose-dependente nos picos de concentração sérica entre doses diárias de 2 a 5 mg/Kg. Os picos de concentração sérica alcançados com **AmBisome®** são 6 a 10 vezes mais elevados do que aqueles reportados para a formulação convencional. A dose-dependência foi observada em níveis séricos de **AmBisome®** 24 horas após à administração. O volume de distribuição aparente variou de 0,03 a 1,84 L/Kg, com valores médios de 0,56 L/Kg, 0,53 L/Kg, e 0,45 L/Kg para doses diárias de 3, 4 e 5 mg/Kg respectivamente. A anfotericina B convencional tem um volume de distribuição aparente de 4L/Kg, portanto o volume de distribuição do **AmBisome®** é de aproximadamente 1-12% daquele da Anfotericina B.

Em todos os estudos farmacocinéticos, a taxa de depuração corpórea total de **AmBisome®** variou de 0,5 a 1,3 L/h. A taxa de depuração corpórea total para a anfotericina B é de aproximadamente 1,8 L/h. A baixa depuração de **AmBisome®** em relação à anfotericina B poderia ser primariamente devido à redução na depuração renal já que os liposomas são muito grandes para serem removidos da circulação por filtração glomerular. A seguinte tabela apresenta os resultados de estudos realizados em humanos onde foram usadas doses de 3, 4 e 5 mg/Kg/dia. Tem sido observada uma certa variação nos dados dos pacientes.

	3,0 mg/Kg/dia	4,0 mg/Kg/dia	5,0 mg/Kg/dia
Concentração Máxima (mcg/mL)	21,4	25,6	35,9
Área Abaixo da Curva (mcg.h/mL)	211	419	523
Taxa de Depuração (L/h)	0,90	0,53	0,53
Volume de Distribuição (L)	29,5	28,6	24,1
Meia-vida de Distribuição (h)	0,40	0,62	0,83
Meia-vida de Eliminação (h)	26,0	38,2	32,4

Os parâmetros farmacocinéticos para cada dose foram calculados a partir de uma curva construída a partir do agrupamento de dados obtidos por dosagem sérica.

A distribuição detalhada nos tecidos humanos e possíveis vias metabólicas da anfotericina B convencional não são totalmente esclarecidos, e ainda não foram estabelecidas para o **AmBisome®**.

MICROBIOLOGIA

A anfotericina B, que é o componente antifúngico do **AmBisome®**, apresenta *in vitro*, alto grau de atividade contra muitas espécies fúngicas. A maioria das cepas de *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Candida spp., Blastomyces dermatites, Rhodotorula, Cryptococcus neoformans, Sporothix schenchii, Mucor mucedo e Aspergillys fumigatus*, são inibidas por concentrações de anfotericina B em doses que variam de 0,03 a 1,0 mcg/mL *in vitro*. A anfotericina B apresenta efeito mínimo ou mesmo ausência de efeito em bactérias e viroses.

INDICAÇÕES E USOS

AmBisome® é indicado no tratamento de micoses profundas e/ou sistêmicas severas onde a toxicidade (particularmente nefrotoxicidade) impossibilita o uso da anfotericina B convencional em doses efetivas. **AmBisome®** é também indicado no tratamento de infecções fúngicas sistêmicas em pacientes imunocomprometidos (como no caso de pacientes com AIDS ou câncer). **AmBisome®** é indicado na terapia primária da leishmaniose visceral em pacientes imunocompetentes tanto em adultos como em crianças. Em pacientes imunocomprometidos (ex. pacientes HIV positivos), **AmBisome®** é também indicado como terapia primária de leishmaniose visceral. As infecções tratadas com sucesso com **AmBisome®** incluem: candidíase disseminada, aspergilose, mucormicose, micetoma crônico, leishmaniose e meningite criptococócica. Esta droga não deve ser usada no tratamento das formas clinicamente inaparentes de doenças fúngicas, as quais apresentem somente testes sorológico ou de pele positivos.

CONTRA-INDICAÇÒES

AmBisome® é contra-indicado em pacientes que apresentaram hipersensibilidade a qualquer constituinte da formulação, a não ser que, na opinião do médico, a situação a ser tratada ofereça perigo de vida e possa ser tratada apenas por **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.

CUIDADOS E PRECAUÇÕES

AmBisome® tem demonstrado ser substancialmente menos tóxico que a anfotericina B convencional; porém efeitos adversos podem ainda ocorrer e, em particular, cuidados deverão ser observados quando for requerida uma terapia prolongada. **A avaliação laboratorial das funções renal, hepática e hematopoiética deverá ser realizada regularmente, pelo menos uma vez por semana. Deverá ser prestada particular atenção aos pacientes recebendo terapia concomitante com drogas nefrotóxicas. A função renal deverá ser monitorada cuidadosamente nestes pacientes.**

Tratamento de pacientes diabéticos: Deverá ser observado que **AmBisome®** contém aproximadamente 900 mg de sacarose em cada frasco ampola.

Tratamento de pacientes em diálise renal: A administração de **AmBisome®** deverá ser iniciada SOMENTE quando a diálise for completada.

Tratamento de pacientes que receberam suplementação de potássio: Os níveis séricos de potássio e magnésio deverão ser monitorados regularmente.

EFEITOS COLATERAIS E REAÇÕES ADVERSAS

AmBisome® é geralmente bem tolerado. Os efeitos colaterais imediatos da anfotericina B tais como febre, calafrios e tremores são raramente relatados. Os pacientes que apresentaram toxicidade aguda com a anfotericina B convencional, geralmente não apresentaram toxicidade aguda quando a terapia foi substituída por **AmBisome®**. Os efeitos colaterais mais comuns são náusea, vômitos e cefaléia leve, os quais foram relatados em menos que 3% dos casos. Flebites e tromboflebites no local de infusão não foram observadas. Alguns casos de dor lombar acompanhados ou não de dores e sensação de aperto no peito foram relatados na ocasião da administração de **AmBisome®**; em raras ocasiões isto foi severo. No geral, o paciente desenvolve dor na região lombar inferior alguns minutos após o início da infusão. Os sintomas desaparecem rapidamente quando a infusão é interrompida. A dor lombar não ocorre em todas as aplicações e geralmente não retorna quando a velocidade de infusão é diminuída. Diminuições transientes da função renal (creatinina sérica aumentada, hipocalemia, azotemia, acidose renal tubular) têm sido relatadas, porém normalmente não requerem interrupção da terapia com **AmBisome®**. Pacientes que desenvolveram disfunção renal durante tratamento com anfotericina B convencional podem apresentar melhora ou estabilização quando esta é substituída por **AmBisome®**.

Foram observados aumentos em enzimas hepáticas durante o tratamento com **AmBisome®**. Normalmente, anormalidades em testes de função hepática não progridem com aumento da dose cumulativa de **AmBisome®**. Pacientes recipientes de transplante de fígado podem apresentar aumento dos níveis de fosfatase alcalina após a cirurgia quando **AmBisome®** é administrado profilaticamente. Embora não tenham sido observadas mudanças nos parâmetos hepáticos e hematológicos, a possibilidade de hemólise deve ser considerada já que a mesma é associada ao uso da anfotericina B convencional. Geralmente o médico deve monitorar o paciente para qualquer tipo de evento adverso associado ao uso da anfotericina B.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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), glicosídios 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.

DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO

AmBisome® deverá ser administrado por infusão endovenosa em um período de 30 - 60 minutos. A concentração recomendada para infusão endovenosa é de 0,5 mg/mL de anfotericina B na forma de **AmBisome®**. A dosagem de **AmBisome®** dever ser ajustada de acordo com as necessidades específicas de cada paciente:

Micoses sistêmicas: a terapia é usualmente instituída a uma dose diária de 1,0 mg/Kg de peso corporal e aumentada gradativamente para 3,0 mg/Kg, conforme necessidade;

Infecções fúngicas invasivas: na profilaxia contra infecções fúngicas invasivas em pacientes recipientes de transplante de fígado, **AmBisome®** pode ser administrado em doses diárias de 1 mg/Kg/dia durante cinco dias consecutivos após o transplante;

Criptococose disseminada associada ao HIV: a dose de 3 mg/Kg/dia por até 42 dias pode ser usada, porém devido ao alto risco de reincidência, uma terapia de manutenção de longa duração pode ser necessária após a finalização do tratamento com **AmBisome®**;

Leishmaniose visceral: poderá ser usada a dose de 1,0 a 1,5 mg/Kg/dia durante 21 dias, ou como alternativa a dose de 3,0 mg/Kg/dia durante 10 dias. Em pacientes imunocomprometidos, a dose de 1,0 a 1,5 mg/Kg/dia durante 21 dias pode ser usada.

Devido ao risco de reincidência, terapia de manutenção ou terapia de reindução pode ser necessária. Os dados presentes no momento são insuficientes para definir a dosagem total e duração do tratamento necessária para eliminação das micoses. De qualquer forma, a dose cumulativa de 1,0 a 3,0 g de anfotericina B na forma de **AmBisome®** durante 2 a 4 semanas tem sido típica.

A terapia com **AmBisome®** tem sido administrada por até três meses com uma dose cumulativa de 16,8 g de anfotericina B na forma de **AmBisome®** sem ser observada toxicidade significante.

Pacientes pediátricos: Leishmaniose visceral e infecções sistêmicas têm sido tratadas com sucesso com **AmBisome®** em pacientes pediátricos sem nenhum relato de efeitos adversos incomuns. Os pacientes pediátricos têm recebido

AmBisome® a doses comparáveis àquelas usadas em adultos baseando-se no peso corpóreo em quilos.
Idosos: Não há recomendações específicas quanto à dosagem ou precauções.

Superdosagem:
Caso ocorra excesso de dosagem, cessar a administração e monitorar a função renal.

INSTRUÇÕES PARA RECONSTITUIÇÃO E DILUIÇÃO
LEIA CUIDADOSAMENTE ESTA SEÇÃO ANTES DE INICIAR A RECONSTITUIÇÃO

AmBisome® deve ser reconstituído usando-se Água Estéril para Injeção (que não contenha agente bacteriostático). Os frascos ampola de **AmBisome®** contendo 50 mg de anfotericina B são preparados da seguinte forma:

1. Adicionar 12 mL de Água Estéril para injeção em cada frasco de **AmBisome®**, resultando em uma preparação contendo 4 mg/mL de anfotericina B.
2. **AGITAR OS FRASCOS VIGOROSAMENTE** por 15 segundos a fim de dispersar completamente o **AmBisome®**.
3. Calcular a quantidade da preparação reconstituída de **AmBisome®** (4 mg/ mL) a ser diluída a seguir.

Uma infusão, que forneça de 0,2 a 2,0 mg de anfotericina B por mL, é obtida diluindo-se a preparação reconstituída a partir do ítem 1 com 1 à 19 partes (1:1 à 1:19), respectivamente, por volume de Solução de Dextrose a 5% para Infusão.

4. Remover o volume da preparação reconstituída de **AmBisome®** utilizando-se uma seringa estéril. Através da utilização do filtro de 5 mícron fornecido, inserir o volume calculado da preparação reconstituída de **AmBisome®** em um recipiente estéril que contenha o volume correto da Solução de Dextrose a 5 %.

CUIDADO: NÃO ARMAZENAR FRASCO AMPOLA PARCIALMENTE UTILIZADO PARA FUTURAS APLICAÇÕES EM OUTROS PACIENTES. NÃO RECONSTITUIR O PRODUTO LIOFILIZADO COM SOLUÇÃO SALINA. NÃO ADICIONAR SOLUÇÃO SALINA AO PRODUTO RECONSTITUÍDO CONCENTRADO. NÃO MISTURAR COM OUTRAS DROGAS.

PRECAUÇÕES FARMACÊUTICAS

Armazenagem de AmBisome®
Frascos ampola do material liofilizado devem ser armazenados à temperatura abaixo de 25°C e ao abrigo da luz. Não congelar.

Armazenagem do Produto Concentrado Reconstituído
O produto concentrado reconstituído pode ser estocado por até 24 horas à temperatura de 2º - 8º C após reconstituição com Água Estéril para Injeção. Não congelar.

Armazenagem do Produto Reconstituído Diluído com Solução de Dextrose a 5%

Não congelar. A infusão de **AmBisome®** deverá ser iniciada até 6 horas após a diluição com a solução de Dextrose a 5%.

Validade

AmBisome® tem validade de 36 meses sob temperatura abaixo de 25º C. Não congelar.

CUIDADOS: NÃO RECONSTITUIR O PRODUTO LIOFILIZADO COM SOLUÇÃO SALINA. NÃO ADICIONAR SOLUÇÃO SALINA AO PRODUTO RECONSTITUÍDO CONCENTRADO. NÃO MISTURAR COM OUTRAS DROGAS.

O uso de qualquer outra solução que não sejam as recomendadas, ou a presença de agente bacteriostático (por exemplo, álcool benzílico) na solução, pode causar precipitação do **AmBisome®**.

Usar somente Água Estéril para Injeção para reconstituir o pó liofilizado. Usar somente Solução de Dextrose a 5% para Injeção para diluir o produto reconstituído a fim de obter a concentração apropriada para infusão.

Não utilizar o material se houver qualquer evidência de precipitação ou partículas estranhas. As técnicas de assepsia devem ser rigorosamente observadas durante todo o manuseio do produto, uma vez que nenhum agente bacteriostático está presente em **AmBisome®** ou nos materiais recomendados para reconstituição e diluição.

Um filtro de membrana no cateter pode ser utilizado na infusão endovenosa de **AmBisome®**, contudo, o **DIÂMETRO MÉDIO DOS POROS DO FILTRO NÃO PODE SER MENOR QUE 1,0 MÍCRON.**

Observação: **AmBisome®** não é fisicamente compatível com soluções salinas e não deverá ser misturado a outras drogas ou eletrólitos. Um cateter já existente deverá ser lavado com Solução de Dextrose a 5% para Injeção anteriormente à infusão de **AmBisome®**. Caso isto não seja possível, **AmBisome®** deverá ser administrado através de um cateter separado.

QUANTIDADE POR EMBALAGEM

AmBisome® para Injeção é apresentado em frasco ampola de doses unitárias, embalados em caixas contendo dez frascos e dez filtros de 5 mícron para serem utilizados durante a administração. Em cada caixa estão incluídas as instruções de uso.

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