

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ambisome Lipossomal 50 mg pó para dispersão para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis de Ambisome contém 50 mg de anfotericina B lipossómica.

Excipientes com efeito conhecido:

Sódio - 4,6 mg (sob a forma de succinato dissódico hexahidratado)

Sacarose - 900 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para dispersão para perfusão.

Pó ou bolo liofilizado de cor amarela, estéril.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ambisome está indicado para:

Tratamento de micoses sistémicas graves.

Tratamento empírico de micoses em doentes com febre e neutropenia grave, em resultado de patologias hematológicas malignas ou devido à administração de fármacos citotóxicos ou imunossupressores.

Terapêutica primária da leishmaníase visceral em doentes imunocompetentes, quer sejam crianças ou adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Ambisome deve ser administrado por perfusão intravenosa durante um período de 30-60 minutos. Para doses superiores a 5 mg/kg/dia, recomenda-se a perfusão intravenosa durante um

período de 2 horas (ver secção 4.4). A concentração recomendada para a perfusão intravenosa de Ambisome é de 0,20 mg/ml a 2,00 mg/ml de anfotericina B como Ambisome.

Adultos

Tratamento de micoses e tratamento empírico de micoses em doentes com febre e neutropenia grave

O tratamento inicia-se habitualmente com uma dose diária de 1,0 mg/kg de peso corporal e vai-se aumentando gradualmente até 3,0 mg/kg/dia, se necessário. Em casos específicos de infecções fúngicas extremamente graves podem usar-se doses até 5 mg/kg/dia.

Têm sido comuns tratamentos com doses cumulativas de 1,0 – 3,0 g de anfotericina B sob a forma de Ambisome durante um período de 3 a 4 semanas. A posologia de Ambisome deve ser ajustada às características específicas de cada doente.

Mucormicose

O tratamento inicia-se com uma dose de 5 mg/kg, administrada diariamente. A duração do tratamento deve ser determinada de acordo com as características de cada doente. Tratamentos até 56 dias são geralmente utilizados na prática clínica; pode ser necessária uma duração de tratamento superior para o tratamento de micoses profundas instaladas ou no caso de cursos prolongados de quimioterapia ou neutropenia.

Têm sido utilizadas doses superiores a 5 mg/kg nos ensaios clínicos e na prática clínica. Os dados disponíveis sobre a segurança e eficácia de Ambisome no tratamento da mucormicose com doses mais elevadas são limitados, assim deve ser feita uma avaliação individual do benefício:risco de acordo com as características específicas de cada doente para determinar se os potenciais benefícios são considerados superiores ao conhecido aumento do risco de toxicidade com doses mais elevadas de Ambisome (ver secção 4.4).

Tratamento da leishmaníase visceral

Uma dose de 1,0 a 1,5 mg/kg/dia durante 21 dias ou alternativamente uma dose de 3,0 mg/kg/dia durante 10 dias pode ser usada para o tratamento da leishmaníase visceral.

População pediátrica

Ambisome tem sido estudado em doentes pediátricos com idade de 1 mês até 18 anos. A dose deve ser calculada na mesma base por kg de peso corporal como para os adultos.

Ambisome não é recomendado em crianças com idade inferior a 1 mês devido à ausência de dados de segurança e eficácia.

Doentes Idosos

Não existem recomendações ou precauções especiais para estes doentes. Não é necessário alterar a dose ou a frequência de administração.

Insuficiência Renal

Ambisome tem sido administrado com sucesso, em ensaios clínicos, a doentes com insuficiência renal preexistente em doses de 1 - 5 mg/kg/dia, não tendo sido necessário qualquer ajuste na dose ou na frequência de administração (ver secção 4.4 e secção 5.2).

Insuficiência Hepática

Não existem dados disponíveis que possibilitem uma recomendação de dose para doentes com insuficiência hepática (ver secção 4.4).

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1, a menos que, na opinião do médico, a condição a requerer tratamento envolva risco de vida e seja apenas sensível à terapêutica com Ambisome.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Foram notificadas reações anafilactóides e anafilaxia associada à perfusão com Ambisome. Se ocorrer uma reação anafilactóide/anafilática grave, a perfusão deve ser interrompida de imediato e o doente não deverá receber outra perfusão de Ambisome.

Podem ocorrer outras reações graves relacionadas com a perfusão durante a administração de medicamentos contendo anfotericina B, incluindo o Ambisome (ver secção 4.8). Embora as reações relacionadas com a perfusão não sejam habitualmente graves, devem ser tomadas medidas de precaução para prevenir ou tratar estas reações em doentes medicados com Ambisome. Velocidades de perfusão inferiores (durante 2 horas) ou administrações regulares de difenidramina, paracetamol, petidina e/ou de hidrocortisona foram notificadas como bem-sucedidas na prevenção ou tratamento destas reações.

O Ambisome demonstrou ser substancialmente menos tóxico que a anfotericina B convencional, particularmente no que diz respeito à nefrotoxicidade; no entanto, podem ainda ocorrer reações adversas, incluindo reações adversas renais.

Nos estudos que compararam o Ambisome 3 mg/kg por dia com doses mais elevadas (5, 6 ou 10 mg/kg por dia), verificou-se que as taxas de incidência de creatinina sérica aumentada, hipocaliemia e hipomagnesemia foram notavelmente mais elevadas nos grupos de dose elevada.

Deve ser efetuada uma avaliação laboratorial regular dos eletrólitos do soro, em especial o potássio e o magnésio, bem como da função renal, hepática e hematopoiética. Devido ao risco de

hipocaliemia, pode ser necessária uma suplementação adequada de potássio durante o curso da administração de Ambisome. Se ocorrer uma redução clinicamente significativa da função renal ou um agravamento de outros parâmetros, deve considerar-se a redução da dose, a interrupção ou a descontinuação do tratamento. Foram notificados casos de hipercaliemia (alguns dos quais levando a arritmias cardíacas e paragem cardíaca). A maioria ocorreu em doentes com compromisso renal, e alguns após suplementação de potássio em doentes com hipocaliemia prévia. Por conseguinte, a função renal e a avaliação laboratorial do potássio devem ser medidas antes e durante o tratamento. Isto é particularmente importante em doentes com doença renal preexistente, que já tenham experienciado insuficiência renal, ou em doentes que estejam a receber concomitantemente medicamentos nefrotóxicos (ver secção 4.5).

Tem sido notificada toxicidade pulmonar aguda em doentes aos quais foi administrada anfotericina B (como complexo de desoxicôlato de sódio) durante ou logo após transfusões de leucócitos. Recomenda-se que estas perfusões sejam separadas por períodos de tempo tão longos quanto possível e a função pulmonar deve ser monitorizada.

Tratamento de doentes diabéticos: Deve ter-se em atenção que cada frasco para injetáveis de Ambisome contém aproximadamente 900 mg de sacarose. Ter ainda em mente a quantidade de glucose contida no diluente (dextrose a 5%, 10% e 20%).

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é praticamente “isento de sódio” (informação relativa a um valor calculado com base na quantidade total de Na⁺ no medicamento).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação específicos com o Ambisome. Contudo, conhece-se que os seguintes fármacos interagem com a anfotericina B e podem interagir com o Ambisome:

Medicamentos nefrotóxicos: A administração concomitante de Ambisome com outros fármacos nefrotóxicos (por exemplo ciclosporina, aminoglicosídeos e pentamidina) pode acentuar, em alguns doentes, o potencial de toxicidade renal induzida por fármacos. Contudo, em doentes aos quais foram administrados concomitantemente ciclosporina e/ou aminoglicosídeos, o Ambisome foi associado com uma nefrotoxicidade significativamente inferior em comparação com a anfotericina B. Recomenda-se a monitorização regular da função renal em doentes aos quais é administrado Ambisome com quaisquer medicamentos nefrotóxicos.

Corticosteroides, corticotropina (ACTH) e diuréticos: A utilização concomitante de corticosteroides, ACTH e diuréticos (da ansa e tiazida) pode potenciar a hipocaliemia.

Glicosidos digitálicos: A hipocaliemia induzida pelo Ambisome pode potenciar a toxicidade dos digitálicos.

Relaxantes do músculo-esquelético: A hipocaliemia induzida pelo Ambisome pode acentuar o efeito curariforme dos relaxantes do músculo-esquelético (ex. tubocurarina).

Antifúngicos: A utilização concomitante com flucitosina pode aumentar a toxicidade da flucitosina possivelmente pelo aumento da sua captação celular e/ou comprometendo a sua excreção renal.

Medicamentos antineoplásicos: A utilização concomitante de medicamentos antineoplásicos pode acentuar o potencial para toxicidade renal, broncospasmo e hipotensão. Os medicamentos antineoplásicos devem ser administrados concomitantemente com precaução.

Transfusões de leucócitos: Tem sido notificada toxicidade pulmonar aguda em doentes aos quais foi administrada anfotericina B (como complexo de desoxicolato de sódio) durante ou logo após transfusões de leucócitos. Recomenda-se que estas perfusões sejam separadas por períodos de tempo tão longos quanto possível e a função pulmonar deve ser monitorizada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Estudos de teratogenicidade realizados em ratos e coelhos permitiram concluir que Ambisome não apresenta potencial teratogénico nestas espécies (ver também secção 5.3).

A segurança de Ambisome em mulheres grávidas não foi estabelecida. Ambisome deve apenas ser utilizado durante a gravidez se os possíveis benefícios decorrentes dessa utilização sobrepuarem os potenciais riscos para a mãe e para o feto.

Infeções fúngicas sistémicas em mulheres grávidas foram tratadas com sucesso com anfotericina B convencional sem efeitos evidentes no feto, no entanto o número de casos notificados é insuficiente para elaborar quaisquer conclusões relativamente à segurança de Ambisome na gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se Ambisome é excretado no leite materno. Uma decisão relativa a amamentar enquanto em tratamento com Ambisome deve considerar o potencial risco para a criança bem como o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com Ambisome para a mãe.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Alguns dos efeitos indesejáveis de Ambisome apresentados abaixo podem ter influência na capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

De um modo geral, a incidência de reações adversas conhecidas por ocorrerem com a terapêutica com anfotericina B convencional é elevada. Febre e arrepios/tremores são as reações mais

frequentes relacionadas com a perfusão que se espera que ocorram durante a administração de Ambisome. As reações menos frequentes relacionadas com a perfusão podem consistir em um ou mais dos seguintes sintomas: dor ou aperto no peito, dispneia, broncospasmo, rubor, taquicardia, hipotensão e dor musculoesquelética (descrita como artralgia, dor nas costas ou dor óssea). Estes resolvem-se rapidamente parando a perfusão e podem não ocorrer com todas as doses subsequentes ou quando se utilizam velocidades de perfusão inferiores (durante 2 horas). Para além disso, as reações relacionadas com a perfusão podem também ser prevenidas pela utilização prévia de medicação. Contudo, as reações graves relacionadas com a perfusão podem necessitar a interrupção permanente de Ambisome (ver secção 4.4).

Em dois estudos comparativos, com dupla ocultação, os doentes tratados com Ambisome experienciaram reações relacionadas com a perfusão com uma incidência significativamente inferior, quando comparados com os doentes tratados com a anfotericina B convencional ou a anfotericina B na forma de complexo lipídico.

Em dados de estudos agrupados a partir de ensaios clínicos controlados, aleatorizados, comparando a terapêutica Ambisome com anfotericina B convencional em mais de 1.000 doentes, as reações adversas notificadas foram consideravelmente menos graves e menos frequentes nos doentes tratados com Ambisome quando comparados com os doentes tratados com anfotericina B convencional.

A nefrotoxicidade ocorre em certo grau com a anfotericina B convencional, na maioria dos doentes aos quais o fármaco é administrado por via intravenosa. Em dois estudos, com dupla ocultação, a incidência de nefrotoxicidade com Ambisome (medida por um aumento da creatinina sérica superior a 2,0 vezes o valor basal determinado), é aproximadamente metade da que é notificada para a anfotericina B convencional ou a anfotericina B sob a forma de complexo lipídico.

As seguintes reações adversas foram atribuídas ao Ambisome com base nos dados de ensaios clínicos e de experiência pós-comercialização. A frequência baseia-se na análise, a partir de ensaios clínicos agrupados, de 688 doentes tratados com Ambisome; desconhece-se a frequência das reações adversas identificadas a partir da experiência pós-comercialização. As reações adversas estão descritas abaixo por classe de sistema de órgãos segundo a base de dados MedDRA e classificadas por frequência. Dentro de cada classe de frequência, os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade.

As frequências são definidas como:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

DOENÇAS DO SANGUE E DO SISTEMA LINFÁTICO

Pouco frequentes: trombocitopenia

Desconhecido: anemia

DOENÇAS DO SISTEMA IMUNITÁRIO

Pouco frequentes: reação anafilactóide

Desconhecido: reações anafiláticas, hipersensibilidade

DOENÇAS DO METABOLISMO E DA NUTRIÇÃO

Muito frequentes: hipocaliemia

Frequentes: hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglicemia, hipercaliemia

DOENÇAS DO SISTEMA NERVOSO

Frequentes: cefaleias

Pouco frequentes: convulsões

CARDIOPATIAS

Frequentes: taquicardia

Desconhecido: paragem cardíaca, arritmia

VASCULOPATIAS

Frequentes: hipotensão, vasodilatação, rubor

DOENÇAS RESPIRATÓRIAS, TORÁCICAS E DO MEDIASTINO

Frequentes: dispneia

Pouco frequentes: broncospasmos

DOENÇAS GASTROINTESTINAIS

Muito frequentes: náuseas, vômitos

Frequentes: diarreia, dor abdominal

AFEÇÕES HEPATOBILIARES

Frequentes: testes da função hepática alterados, hiperbilirrubinémia, fosfatase alcalina

aumentada

AFEÇÕES DOS TECIDOS CUTÂNEOS E SUBCUTÂNEOS

Frequentes: erupção cutânea

Desconhecido: edema angioneurótico

AFEÇÕES MUSCULOSQUELÉTICAS E DOS TECIDOS CONJUNTIVOS

Frequentes: dor nas costas

Desconhecido: rabdomílise (associado a hipocaliemia), dor musculosquelética (descrita como artralgia ou dor óssea)

DOENÇAS RENAS E URINÁRIAS

Frequentes: creatinina aumentada, ureia sanguínea aumentada

Desconhecido: falência renal, insuficiência renal

PERTURBAÇÕES GERAIS E ALTERAÇÕES NO LOCAL DE ADMINISTRAÇÃO

Muito frequentes: tremores, pirexia
Frequentes: dor no peito

Interferência com o doseamento bioquímico do fósforo:

Podem ocorrer falsas elevações do fosfato sérico quando amostras de doentes em tratamento com Ambisome são analisadas utilizando o ensaio PHOSm (por ex., utilizado em aparelhos Beckman Coulter incluindo o Synchron LX20). Este ensaio destina-se à determinação quantitativa de fósforo inorgânico em amostras de soro, plasma e urina humanas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A toxicidade de Ambisome devido a uma sobredosagem aguda não foi determinada. Caso ocorra sobredosagem, interromper de imediato a administração. Monitorizar cuidadosamente o estado clínico incluindo a função hepática e renal, os eletrólitos séricos e o estado hematológico. A hemodiálise ou a diálise peritoneal não parecem afetar a eliminação de Ambisome.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 1.2 – Medicamentos anti-infeciosos. Antifúngicos, código ATC: J02AA01.

A anfotericina B é um antibiótico antifúngico polieno, macrocíclico produzido pelo *Streptomyces nodosus*. Os lipossomas são vesículas esféricas fechadas constituídas por diversas substâncias anfifílicas tais como os fosfolípidos. Os fosfolípidos organizam-se numa membrana em bicamada na presença de soluções aquosas. A metade lipofílica da anfotericina B permite que o fármaco se integre dentro da bicamada lipídica dos lipossomas. A anfotericina B é um agente fungistático ou fungicida dependendo da concentração atingida nos fluidos orgânicos e da

suscetibilidade do próprio fungo. Pensa-se que o fármaco atua por ligação aos esteróis presentes na membrana celular do fungo, com consequente alteração das suas características de permeabilidade, permitindo deste modo a perda para o exterior de pequenas moléculas. As membranas celulares dos mamíferos também contêm esteróis, pelo que tem sido sugerido um mecanismo comum para a lesão das células fúngicas e humanas causadas pela anfotericina B.

Microbiologia

A anfotericina B, o componente antifúngico do Ambisome, apresenta um elevado grau de atividade in vitro contra inúmeras espécies de fungos. A maioria das estirpes do *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenkii*, *Mucor mucedo* e *Aspergillus fumigatus* são inibidas in vitro por concentrações de anfotericina B que variam entre 0,03 e 1,0 microgramas/ml. A anfotericina B tem um efeito mínimo ou nulo sobre as bactérias e vírus.

Ambisome tem demonstrado ser eficaz em modelos animais de leishmaníase visceral (causada pela *Leishmania infantum* e *Leishmania donovani*). Em ratinhos infetados com *Leishmania infantum* e tratados com Ambisome 3 mg/kg em 3-7 doses, todos os regimes posológicos de Ambisome curaram os ratinhos mais imediatamente do que o stibogluconato de sódio, e não foi observada toxicidade. Em ratinhos infetados com *Leishmania donovani*, Ambisome foi > 5 vezes mais eficaz e > 25 vezes menos tóxico do que a anfotericina B.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Com base nas concentrações plasmáticas totais de anfotericina B, o perfil farmacocinético do Ambisome, foi determinado em doentes com cancro com neutropenia febril e em doentes com transplante de medula óssea que receberam perfusão, durante 1 hora, de 1,0 a 7,5 mg/kg/dia de Ambisome durante 3 a 20 dias. Ambisome apresenta um perfil farmacocinético significativamente diferente do descrito na literatura para as apresentações convencionais de anfotericina B, com concentrações plasmáticas mais elevadas (C_{max}) de anfotericina B e exposição aumentada (AUC₀₋₂₄) após administração de Ambisome, do que após administração da anfotericina B convencional. Os parâmetros farmacocinéticos de Ambisome (média ± desvio padrão) após a primeira e última dose variaram de:

Cmáx	7,3 microgramas/ml (± 3,8) a 83,7 microgramas/ml (± 43,0)
t _{1/2}	6,3 h (± 2,0) a 10,7 h (± 6,4)
AUC 0-24	27 microgramas.h/ml (± 14) a 555 microgramas.h/ml (±311)
Clearance (Cl)	11 ml/h/kg (± 6) a 51 ml/h/kg (±44)
Volume de distribuição (Vd)	0,10 l/kg (± 0,07) a 0,44 l/kg (± 0,27)

Os valores farmacocinéticos máximos e mínimos não provêm necessariamente das doses mais elevadas e mais baixas, respetivamente. O estado estacionário foi atingido rapidamente (de uma maneira geral em 4 dias de administração) após a administração de Ambisome. A farmacocinética do Ambisome após a primeira dose parece não-linear uma vez que as concentrações séricas de Ambisome são superiores ao aumento proporcional da dose. Pensa-se que esta resposta não proporcional à dose se deve à saturação da depuração reticuloendotelial do

Ambisome. Após administração repetida de 1 a 7,5 mg/kg/dia não se verificou acumulação significativa do fármaco no plasma. O volume de distribuição no dia 1 e no estado estacionário sugere que existe uma extensa distribuição tecidual do Ambisome. Após a administração repetida de Ambisome a semivida de eliminação terminal ($t_{1/2\beta}$) para o Ambisome foi de, aproximadamente, 7 horas. A excreção do Ambisome não foi estudada. As vias metabólicas da anfotericina B e do Ambisome são desconhecidas. Devido às dimensões dos liposomas, não existe filtração glomerular e eliminação renal do Ambisome, evitando-se, deste modo, a interação da anfotericina B com as células do túbulo distal e reduzindo-se o potencial para a nefrotoxicidade verificado com as apresentações da anfotericina B convencional.

Insuficiência Renal

O efeito da insuficiência renal na farmacocinética do Ambisome não foi formalmente estudado. Dados sugerem não ser necessário ajuste da dose em doentes sujeitos a hemodiálise ou a procedimentos de filtração, no entanto, a administração de Ambisome deve ser evitada durante o procedimento.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos de toxicidade sub-crônica em cães (1 mês), coelhos (1 mês) e ratos (3 meses) com doses iguais ou, em algumas espécies, inferiores à dose terapêutica clínica de 1 a 3 mg/kg/dia, os órgãos alvo para a toxicidade do Ambisome foram o fígado e os rins. Todos conhecidos por serem órgãos alvo da toxicidade da anfotericina B.

Verificou-se que o Ambisome não era mutagénico em sistemas bacterianos e mamíferos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com Ambisome.

Não se verificaram efeitos adversos na função reprodutora masculina ou feminina de ratos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Fosfatidilcolina de soja hidrogenada
Colesterol
Distearylfosfatidilglicerol
Alfa-tocoferol
Sacarose
Succinato dissódico hexahidratado
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)
Ácido clorídrico (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

O Ambisome é incompatível com soluções salinas e não deve ser misturado com outros fármacos ou eletrólitos.

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

4 anos

O concentrado do produto reconstituído pode ser conservado até 24 horas a 2-8°C, após reconstituição com água. Quando diluído com dextrose a 5%, 10% ou 20%, o Ambisome deve ser administrado o mais rapidamente possível.

Após a primeira abertura

Como o Ambisome não contém nenhum agente bacteriostático, de um ponto de vista microbiológico, o produto reconstituído ou diluído deve ser imediatamente utilizado.

Os tempos de conservação em utilização e as condições prévias à administração são da responsabilidade do utilizador e não deverão, normalmente, ser superiores a 24 horas a 2-8°C, exceto se a reconstituição tiver sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

No entanto, os seguintes dados relativos à estabilidade química e física em utilização de Ambisome foram demonstrados:

Prazo de validade após reconstituição com água:

Frascos para injetáveis de vidro - durante 24 horas a 25±2 °C expostos à luz ambiente.

Frascos para injetáveis de vidro e seringas de polipropileno - até 7 dias a 2-8 °C.

Não congelar.

NÃO CONSERVAR frascos de vidro parcialmente utilizados para utilização em futuros doentes.

Prazo de validade após diluição com Dextrose

Sacos de perfusão PVC ou poliolefina: Ver tabela abaixo para recomendações.

Diluente	Diluição (v:v)	Concentração de anfotericina B mg/ml	Duração máxima de conservação a 2-8°C	Duração máxima de conservação a 25±2°C
Dextrose a 5%	1 em 2	2,0	7 dias	72 horas
	1 em 8	0,5	7 dias	72 horas
	1 em 20	0,2	4 dias	24 horas
Dextrose a 10%	1 em 2	2,0	48 horas	72 horas

Dextrose a 20%	1 em 2	2,0	48 horas	72 horas
----------------	--------	-----	----------	----------

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Condições de conservação do medicamento reconstituído e diluído, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ambisome apresenta-se sob a forma de pó liofilizado e estéril em frascos para injetáveis de vidro tipo I USP de 20 ml.

O frasco para injetáveis é fechado com uma rolha de borracha butílica e um selo de alumínio em anel ajustado com uma cápsula de fecho de plástico removível.

Cada embalagem contém 10 frascos para injetáveis e 10 filtros de 5 µm.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

LEIA ATENTAMENTE ESTA SECÇÃO ANTES DE INICIAR A RECONSTITUIÇÃO.

As recomendações posológicas de diferentes medicamentos contendo anfotericina B podem apresentar diferenças consideráveis. Ao mudar entre Ambisome e outros medicamentos contendo anfotericina B deve verificar as respetivas recomendações de posologia e modo de administração.

Ambisome deve ser reconstituído utilizando água para preparações injetáveis (sem agente bacteriostático) e diluído com solução de dextrose (5%, 10% ou 20%) apenas para perfusão.

A utilização de qualquer outra solução, que não a recomendada, ou a presença de um agente bacteriostático (ex., álcool benzílico) na solução, pode causar a precipitação do Ambisome.

Ambisome NÃO é compatível com soluções salinas e não deve ser reconstituído ou diluído com uma solução salina ou administrado através de uma linha intravenosa utilizada previamente para administração de uma solução salina, a menos que tenha sido irrigada antes com solução de dextrose (5%, 10% ou 20%) apenas para perfusão. Se não for possível, Ambisome deve ser administrado através de uma linha de perfusão separada.

Não misture Ambisome com outros fármacos ou eletrólitos.

Deve ser estritamente seguida uma técnica asséptica durante todo o manuseamento, uma vez que não existem agentes conservantes ou bacteriostáticos no Ambisome, ou nos materiais especificados para a reconstituição e diluição.

Os frascos para injetáveis de Ambisome, contendo 50 mg de anfotericina B, devem ser preparados da seguinte forma:

- 1) Adicionar 12 ml de água para preparações injetáveis a cada frasco para injetáveis de Ambisome, para produzir uma preparação contendo 4 mg/ml de anfotericina B.
- 2) IMEDIATAMENTE após adição da água, AGITAR VIGOROSAMENTE OS FRASCOS PARA INJETÁVEIS durante 30 segundos para obter a dispersão completa de Ambisome. Após reconstituição com água para preparações injetáveis o concentrado é uma dispersão amarela translúcida.
Inspecione visualmente os frascos para injetáveis e continue a agitar até obter uma completa dispersão, sem partículas visíveis. Não utilize o medicamento se houver qualquer evidência de precipitação ou de matéria estranha.
- 3) Calcular a quantidade de Ambisome reconstituído (4 mg/ml) para ser posteriormente diluído (ver a tabela abaixo).
- 4) A solução para perfusão é obtida por diluição de Ambisome reconstituído com entre uma (1) e dezanove (19) partes de solução de dextrose (5%, 10% ou 20%) para perfusão por volume, para dar uma concentração final no intervalo recomendado de 2,00 mg/ a 0,20 mg/ml de anfotericina na forma de Ambisome (ver tabela abaixo).
- 5) Retirar o volume calculado de Ambisome reconstituído para uma seringa estéril. Utilizando o filtro de 5 µm fornecido, instilar a preparação de Ambisome num recipiente estéril com a quantidade correta de solução de dextrose (5%, 10% ou 20%) para perfusão.

Pode utilizar-se um filtro de membrana em linha para a perfusão intravenosa de Ambisome. Contudo o diâmetro médio dos poros do filtro não deve ser inferior a 1,0 µm.

Exemplo da preparação de Ambisome dispersão para perfusão numa dose de 3 mg/kg/dia em solução de dextrose a 5% para perfusão.

Peso (kg)	Número de frascos para injetáveis	Quantidade de Ambisome (mg) a ser retirada para diluição	Volume de Ambisome reconstituído (ml)*	Para obter uma concentração de 0,2 mg/ml (diluição de 1 em 20)		Para obter uma concentração de 2,0 mg/ml (diluição de 1 em 2)	
				Volume necessário de dextrose a 5% (ml)	Volume total (ml; Ambisome mais dextrose a 5%)	Volume necessário de dextrose a 5% (ml)	Volume total (ml; Ambisome mais dextrose a 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 para injetáveis de Ambisome (50 mg) é reconstituído com 12 ml de água para preparações injetáveis para dar uma concentração de 4 mg/ml de anfotericina B.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Gilead Sciences, Lda.
Atrium Saldanha
Praça Duque de Saldanha, n.º1 – 8ºA e B
1050-094 Lisboa
Portugal

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5415815 – 10 unidades de pó para dispersão para perfusão, 50 mg, 10 frascos para injetáveis de vidro tipo I com 20 ml de capacidade

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 24 de agosto de 1992
Data da última renovação: 24 de julho de 2007

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO