1. **NOMBRE GENÉRICO**
   ANFOTERICINA B LIPOSOMAL

2. **COMPOSICIÓN CUALI-CUANTITATIVA**
   Cada vial contiene Anfotericina B Liposomal 50mg

3. **REGISTRO SANITARIO**
   N.A.

4. **FORMA FARMACÉUTICA**
   Polvo Liofilizado para Reconstituir a Solución Inyectable.

5. **VÍA DE ADMINISTRACIÓN**
   Intravenosa.

6. **VIDA ÚTIL**
   24 meses.

7. **INDICACIONES**
   Indicado como medicamento alternativo a la Anfotericina convencional en situaciones donde la toxicidad, particularmente renal impide el uso de la convencional:
   - El tratamiento de infecciones micóticas sistémicas y/o profundas.
   - El tratamiento empírico en fiebre de origen desconocido (FOD) en pacientes neutropénicos (fiebre persistente, que no responde a un mínimo de 96 horas de tratamiento antibiótico) y que se sospeche infección micótica.
   - La terapia de la Leishmaniasis viceral.

8. **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACION**
   Según criterio medico

9. **CONTRAINDICACIONES**
   Contraindicado en pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad grave durante la administración anterior de L-AMPHOSEVEN 50 o a sus componentes lipídicos.

10. **PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**
    Advertencias: No utilizar L-AMPHOSEVEN 50 por vía intravenosa si hay alguna evidencia de cristales, material o partículas extrañas en el frasco.
    Precauciones: Deben ser monitoreados regularmente durante el tratamiento los parámetros renales, hepáticos y hematológicos, junto con los niveles de electrolitos séricos.

COPIA NO CONTROLADA

Si la creatinina superior a 2,5 mg %, la dosis debe ser reducida o descontinuada hasta la mejora de la función renal. En los recién nacidos, si hay reducción del hematocrito (PCV), deben ser tratado con transfusiones.

11. ALMACENAMIENTO.

Almacenar a una temperatura no mayor a 30°C en su envase y empaque original.

12. ENVASE

Vial de vidrio x 30mL

13. PRESENTACIÓN COMERCIAL

Caja por 1 vial de vidrio x 50mg

14. CÓDIGO CUM (Información exclusiva para Colombia)

N.A.

15. FABRICANTE:

Celon Laboratories Privated Limited

16. IMPORTADOR:

VESALIUS PHARMA S.A.S.
Bogotá D.C., Colombia

17. TITULAR

N.A.

COPIA NO CONTROLADA

Información para prescribir AmBisome®: Colombia

1. NOMBRE COMERCIAL:

AmBisome®

2. PRINCIPIO ACTIVO:

Anfotericina B liposomal.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN:

Polvo para solución para infusión.

Cada vial contiene como principio activo 50 mg de Anfotericina B (50,000 unidades) encapsulados en liposomas. Una vez reconstituido, la solución concentrada contiene 4 mg/ml de Anfotericina B.

Lista de excipientes
Fosfatidilcolina de soja hidrogenada
Colesterol
Diestearoilfosfatidilglicerol
Alfa tocoferol
Sacarosa
Hexahidrato succinato disódico
Hidróxido de sodio
Ácido clorhídrico

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Ambisome® está indicado como medicamento alternativo a la anfotericina convencional en situaciones donde la toxicidad, particularmente determinada por insuficiencia renal impide el uso de la convencional:

- El tratamiento de infecciones micóticas sistémicas y/o profundas.
- El tratamiento empírico en fiebre de origen desconocido (FOD) en pacientes neutropénicos (fiebre persistente, que no responde a un mínimo de 96 horas de tratamiento antibiótico) y que se sospeche infección micótica.
- La terapia de la leishmaniasis visceral.

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA:

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos para el uso sistémico, antibióticos; código ATC: J02AA01.

La Anfotericina B es un antibiótico antifúngico, poliénico macrocíclico, producido por *Streptomyces nodosus*.

Los liposomas son vesículas esféricas cerradas formadas por una variedad de sustancias anfifílicas como fosfolípidos. Los fosfolípidos se organizan en bicapas de la membrana al exponerse a soluciones acuosas. El grupo lipofílico de la Anfotericina le permite al fármaco integrarse a la bicapa lipídica de los liposomas.

La Anfotericina B es fungistático o fungicida dependiendo de la concentración alcanzada en los fluidos corporales y la susceptibilidad del hongo. Se piensa que el fármaco actúa mediante el enlace a los esteroles en la membrana celular fúngica, con un cambio resultante en la permeabilidad de la membrana, que permite el escape de una variedad de moléculas pequeñas. Las membranas celulares mamíferas también contienen esteroles, y se ha sugerido que las lesiones a las células humanas y células fúngicas causadas por Anfotericina B podrían compartir mecanismos comunes.

Microbiología

La Anfotericina B, el componente antifúngico de AmBisome®, demuestra un orden elevado de actividad *in vitro* contra muchas especies de hongos. La mayoría de las cepas de *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenkii*, *Mucor mucedo* y *Aspergillus fumigatus*, son inhibidas por concentraciones de Anfotericina B en rangos de 0.03 a 1.0 µg/ml *in vitro*. La Anfotericina B tiene un efecto mínimo o ninguno sobre las bacterias y virus.

Deberán obtenerse muestras de cultivos fúngicos y hacerse otros estudios pertinentes de laboratorio (serología, histopatología) antes de iniciarse la terapia para identificar los organismos causales. La terapia puede iniciarse antes de conocer los resultados de los cultivos y otros estudios de laboratorio; sin embargo, una vez que se tengan los resultados, deberán usarse para ajustar la terapia anti-infecciosa.

La susceptibilidad podría variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y es deseable contar con información local sobre la susceptibilidad, especialmente al tratar infecciones graves. La información presentada en las Tablas 1 y 2 es sólo una guía para las probabilidades de susceptibilidad o falta de ella de los microorganismos a AmBisome®. A pesar de que la resistencia intrínseca se ha reportado, por ejemplo, para algunas cepas de *S schenckii*, *C glabrata*, *C krusei*, *C tropicalis*, *C lusitaniae*, *C parapsilosis* and *Aspergillus terreus*, la mayoría de especies de hongos importantes que son susceptibles a Anfotericina B.

La resistencia intrínseca, rara, puede ser primariamente debido a la disminución de la cantidad de ergosterol in la membrana celular micótica o un cambio en el lípido objetivo, llevando a una reducción de la unión de Anfoterincina B a la membrana celular micótica.

Se hicieron pruebas de susceptibilidad para levaduras y mohos formadores de esporas siguiendo los métodos del Subcomité de pruebas de susceptibilidad antifúngica del Comité Europeo sobre pruebas de susceptibilidad antimicrobiana (AFST-EUCAST, Lass-Flörl *et al*., Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(10):3637-41). En las Tablas 1 y 2 se dan los datos de susceptibilidad *in vitro*.

Tabla 1. Susceptibilidad *in vitro* de AmBisome® contra especies de levadura

Especies	No. de aislados	Rango [µg/ml]
Especies Candida		
Candida albicans	59	0.015-0.12
Candida glabrata	18	0.5-1
Candida parapsilosis	18	0.5-1
Candida krusei	19	0.5-2
Candida lusitaniae	9	0.06-0.125
Candida tropicalis	10	0.25-1
Candida guilliermondii	4	0.06-0.12
Otros		
Saccharomyces cerevisiae	3	0.03-0.06
Cryptococcus neoformans var. neoformans	10	0.06-0.12
Cryptococcus neoformans var. gattii	3	0.03-0.06
Trichosporon inkin	3	0.03-0.06
Trichosporon asahii	4	0.01-0.03
Geotrichum candidum	4	0.06-0.25

Tabla 2. Susceptibilidad *in vitro* de AmBisome® contra especies de mohos

Especies	No. de aislados	Rango [µg/ml]
Especies Aspergillus		
Aspergillus fumigatus	29	0.5-2
Aspergillus terreus	34	2-4
Aspergillus flavus	21	1-4
Aspergillus niger	13	1-2
Mucormycetes		
Rhizomucor species	17	0.3-0.125
Absidia corymbifera	4	0.125-1
Absidia species	17	0.5-2
Rhizopusmicrosporus var. oligosporus	3	0.03-0.25
Rhizopus oryzae	6	1-4
Rhizopus species	12	1-4
Mucor hiemalis	3	0.03-0.5
Mucor species	11	0.03-0.5
Cunninghamella species	4	0.5-4
Otros		
Scedosporium prolificans	2	>8
Scedosporiu apiospermum	3	1-2
Penicillium marneffei	2	0.03-0.25
Penicillium species	2	0.5-1
Fusarium solani	2	4-8
Fusarium oxysporum	2	0.03-0.5
Sporothrix schenckii	2	1-2
Curvularia lunata	2	0.125-0.5
Bipolaris australiensis	2	0.01-0.06
Rhinocladiella aquaspersa	2	0.5-1

Se ha demostrado que AmBisome® es efectivo en modelos animales de leishmaniasis visceral (causada por *Leishmania infantum* y *Leishmania donovani*). En ratones infectados con *Leishmania infantum* y tratados con 3-7 dosis de AmBisome® de 3 mg/kg, todos los regímenes de dosis de AmBisome® curaron a los ratones más rápidamente que el estibogluconato de sodio, y no se observó toxicidad. En ratones infectados con *Leishmania donovani*, AmBisome® fue >5 veces más efectivo y >25 veces menos tóxico que la Anfotericina B.

Experiencia clínica

Se ha establecido la eficacia de AmBisome® en diferentes ensayos clínicos para el tratamiento de infecciones micóticas sistémicas, como terapia empírica para la fiebre de origen desconocido en pacientes neutropénicos y para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Estos estudios incluyen estudios comparativos aleatorizados de AmBisome® contra la Anfotericina B convencional en infecciones confirmadas por *Aspergillus* y *Candida,* donde la eficacia de los dos medicamentos fue equivalente, sin embargo AmBisome® fue mejor tolerado. En pacientes neutropénicos febriles adultos y pediátricos que se consideraba padecían una infección fúngica, los resultados de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego demostraron que la administración de 3 mg/kg/día de

AmBisome® es tan efectivo como la Anfotericina B convencional. Se ha demostrado claramente la eficacia de AmBisome® en el tratamiento de la leishmaniasis visceral en una población grande de pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos.

Infecciones fúngicas invasivas por hongos filamentosos (IFIF) que incluyen *Aspergillus* spp.: Se ha demostrado la eficacia de AmBisome® en un estudio multicéntrico, prospectivo, a gran escala, aleatorizado como primera línea de tratamiento inmunocomprometidos, principalmente adultos y niños neutropénicos (durante >30 días) con infecciones fúngicas invasivas por hongos filamentosos demostradas o probables (Estudio AmBiLoad). Los pacientes fueron monitorizados durante 12 semanas. Se comparó un régimen estándar de dosificación de 3 mg/kg/día (N=107) con un régimen de dosis de impregnación de 10 mg/kg/día (N=94) durante los primeros 14 días de tratamiento seguidos por una dosis de 3 mg/kg/día in ambos grupos y acorde a las necesidades clínicas. Las tasas de respuesta global favorable fueron del 50% en los pacientes del grupo tratado con la dosis estándar y del 46% en los pacientes del grupo tratado con la dosis de impregnación en el conjunto modificado de análisis por intención de tratamiento. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La mediana del tiempo hasta la resolución de la fiebre fue similar en los grupos tratados con la dosis estándar y con la dosis de impregnación (6 y 5 días, respectivamente). Doce semanas después de la primera dosis de AmBisome®, la supervivencia fue del 72% en el grupo tratado con la dosis estándar y del 59% en el grupo tratado con la dosis de impregnación, una diferencia que no es estadísticamente significativa.

Candidiasis invasiva: AmBisome® (3 mg/kg/día) fue tan efectivo como la micafungina (100 mg/día [peso > 40 kg] o 2 mg/kg/día [peso ≤ 40 kg]) como tratamiento de primera línea de candidemia y candidiasis invasiva en un estudio multinacional de no inferioridad, aleatorizado, doble ciego en adultos y niños. La mediana del tiempo de administración de AmBisome® y micafungina fue de 15 días. La respuesta global favorable fue del 89.5% (170/190) en el grupo tratado con AmBisome® y del 89.6% (181/202) en el grupo tratado con micafungina (conjunto de análisis por protocolo), (Kuse *et al*., Lancet 2007;369:1519-27). El subestudio pediátrico, donde se incluyeron pacientes desde el nacimiento, bebés prematuros, mostró una respuesta numérica más alta entre los pacientes tratados con AmBisome® de todas las edades, excepto los de nacimiento prematuro. Las tasas de respuesta global favorable fueron: 88.1% (37/42) para AmBisome® y 85.4% (35/41) para micafungina (conjunto de análisis por protocolo) (Queiroz-Telles *et al*., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9):1-7).

Mucormicosis (zigomicosis) invasiva: No hay estudios clínicos de gran envergadura en mucormicosis. Un estudio piloto de 20 pacientes comparó AmBisome® sólo versus AmBisome® deferasirox. El éxito global (sobrevida, estabilidad clínica y mejoría radiológica) a los 30 y 90 días fue 6/9 (67%) y 5/9 (56%) en el grupo de pacientes únicamente recibiendo AmBisome® comparado con AmBisome® más deferasirox (2/11 (18%) al día 30 y 90). Un estudio retrospectivo que abarcó un período de 15 años incluyó a 59 pacientes hematológicos con mucormicosis demostrada o probable.La terapia tuvo éxito en 18 pacientes (37%): nueve de los 39 pacientes tratados con Anfotericina B convencional (23%) y 7 de los 12 pacientes tratados con AmBisome® (58%) respondieron a la terapia (Pagano *et al*., Haematologica. 2004;89(2):207-14).

Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de AmBisome®, con base en las concentraciones totales en plasma de Anfotericina B, se determinó en pacientes con cáncer con neutropenia febril y pacientes con trasplante de médula ósea que recibieron infusiones de 1 hora de 1.0 a 7.5 mg/kg/día de AmBisome® durante 3 a 20 días. AmBisome® posee un perfil farmacocinético significativamente diferente del reportado en la bibliografía para las presentaciones convencionales de Anfotericina B, con concentraciones en plasma más altas de Anfotericina B (Cmáx) y una mayor exposición (AUC_{0-24}) después de la administración de AmBisome® que con la Anfotericina B convencional.
Después de la primera y última dosis los parámetros farmacocinéticos de AmBisome® (media ± desviación estándar) variaron entre:

Cmáx: 7.3 µg/ml (± 3.8) a 83.7 µg/ml (± 43.0)
T½: 6.3 h (± 2.0) a 10.7 h (± 6.4)
AUC_{0-24}: 27 µg.h/ml (± 14) a 555 µg.h/ml (± 311)
Depuración (Cl): 11 ml/h/kg (± 6) a 51 ml/h/kg (± 44)
Volumen de distribución (Vss): 0.10 l/kg (± 0.07) a 0.44 l/kg (± 0.27)

Los valores farmacocinéticos mínimo y máximo no provienen necesariamente de las dosis más baja y más alta, respectivamente. Después de la administración de AmBisome®, se alcanzó rápidamente un estado estacionario (generalmente en menos de 4 días de la dosificación).

La farmacocinética de AmBisome® después de la primera dosis no parece ser lineal, de manera que las concentraciones de AmBisome® en suero son mayores que el valor proporcional al aumentar la dosis.

Se piensa que esta respuesta no proporcional a la dosis se debe a la saturación de la depuraciónreticuloendotelial de AmBisome®. No se observó una acumulación significativa del fármaco en el plasma después de la administración repetida de 1 a 7.5 mg/kg/día. El volumen de distribución el día 1 y en el estado estacionario sugiere que ocurre una extensa distribución de AmBisome® en tejidos.
Después de la administración repetida de AmBisome®, la vida media de eliminación terminal (t½ß) para AmBisome® fue de aproximadamente 7 horas.

No se ha estudiado la excreción de AmBisome®. Se desconocen las rutas metabólicas de la Anfotericina B y de AmBisome®.

Debido al tamaño de los liposomas no ocurre filtración glomerular ni eliminación renal de AmBisome®, reduciendo el potencial de nefrotoxicidad observado con las presentaciones de Anfotericina B convencional.

Trastornos renales
No se ha estudiado formalmente el efecto de los trastornos renales sobre la farmacocinética de AmBisome®. Los datos sugieren que no es necesario hacer un ajuste de la dosis en pacientes bajo procedimientos de hemodiálisis o filtración; sin embargo, deberá evitarse la administración de AmBisome® durante el procedimiento.

6. CONTRAINDICACIONES:

Ambisome® está contraindicado en aquellos pacientes que han mostrado hipersensibilidad al ingrediente activo o a cualquiera de los excipientes, a menos que en opinión del médico, en la condición que requiere tratamiento esté en peligro la vida y sea susceptible solamente para terapia de Ambisome®.

7. PRECAUCIONES GENERALES:

- Anafilaxis y reacciones anafilactoides, y otras reacciones graves relacionadas con la infusión.
- Deberá hacerse regularmente una evaluación de laboratorio de los electrolitos séricos, particularmente potasio y magnesio, así como de la función renal, hepática y hematopoyética.
- Toxicidad pulmonar aguda durante o al poco tiempo después de transfusiones de leucocitos.
- En pacientes diabéticos se debe tener en cuenta que cada vial del producto contiene aproximadamente 900 mg de sacarosa.
- Embarazo y lactancia

Se han reportado reacciones anafilácticas y anafilactoides en asociación con la infusión de AmBisome®. Para detectar las reacciones anafilácticas idiosincráticas y minimizar la dosis administrada si ocurriese una reacción, deberá administrarse inicialmente una dosis de prueba. Si ocurre una reacción anafiláctica/anafilactoide grave, deberá detenerse inmediatamente la infusión y el paciente no deberá recibir infusiones de AmBisome® en el futuro.

Podrían ocurrir otras reacciones graves relacionadas con la infusión durante la administración de productos que contienen Anfotericina B, incluido AmBisome® (véase la sección 9). Aunque generalmente las reacciones relacionadas con la infusión no son graves, deberán considerarse las medidas de precaución para la prevención o tratamiento de estas reacciones en los pacientes que van a ser tratados con AmBisome®. Se ha reportado que las velocidades más lentas de infusión (durante 2 horas) o dosis rutinarias de difenhidramina, paracetamol, petidina y/o hidrocortisona tienen éxito en la prevención o tratamiento de estas reacciones.

Se ha demostrado que AmBisome® es sustancialmente menos tóxico que la Anfotericina B convencional, especialmente en cuanto a la nefrotoxicidad; sin embargo, aún podrían ocurrir reacciones adversas, incluidas reacciones renales adversas.

En estudios de comparación de 3 mg/kg diarios de AmBisome® con dosis mayores (5, 6 ó 10 mg/kg diarios), se encontró que las tasas de incidencia del aumento en la creatinina sérica, hipocalemia e hipomagnesemia eran notablemente más elevadas en los grupos tratados con dosis altas.

Se ha reportado toxicidad pulmonar aguda en pacientes tratados con Anfotericina B (como el complejo de desoxicolato de sodio) durante transfusiones de leucocitos o poco después de ellas. Se recomienda que se separen estas infusiones por un período tan prolongado como sea posible y que se monitorice la función pulmonar.

En el tratamiento de pacientes diabéticos: Deberá considerarse que AmBisome® contiene aproximadamente 900 mg de sacarosa en cada vial.

En el tratamiento de pacientes bajo diálisis renal: Los datos sugieren que no es necesario ajustar la dosis en pacientes bajo procedimientos de hemodiálisis o filtración; sin embargo, deberá evitarse la administración de AmBisome® durante el procedimiento.

Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa, malabsorción de glucosa-galactosa o insuficiencia de sacarosa-isomaltasa no deberán tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos de los efectos indeseables de AmBisome® dados a continuación podrían afectar la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

8. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo
En estudios de teratogenicidad en ratas y conejos se concluyó que AmBisome® no tiene potencial teratogénico en esas especies.

No se ha establecido la seguridad de AmBisome® en mujeres embarazadas. AmBisome® sólo deberá usarse durante el embarazo si los beneficios posibles derivados son mayores que los riesgos potenciales para la madre y el feto. Las infecciones fúngicas sistémicas se han tratado exitosamente con Anfotericina B convencional en mujeres embarazadas, sin efectos obvios sobre el feto, pero el número de casos reportados es insuficiente para obtener conclusiones sobre la seguridad de AmBisome® en el embarazo.

Lactancia
Se desconoce si AmBisome® se excreta en la leche humana. Para tomar la decisión de dar lactancia durante el tratamiento con AmBisome® deberá considerarse tanto el riesgo potencial como los beneficios de la lactancia para el hijo y los beneficios del tratamiento con AmBisome® para la madre.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Las reacciones más comunes relacionadas con la infusión que se espera que ocurran durante la administración de AmBisome® son fiebre y escalofríos/estremecimientos. Las reacciones menos frecuentes relacionadas con la infusión podrían consistir en uno o más de los síntomas siguientes: opresión o dolor del pecho, disnea, broncoespasmo, rubor, taquicardia, hipotensión y dolor músculo-esquelético (descrito como artralgia, dolor de espalda o dolor óseo). Éstos desaparecen rápidamente al interrumpir la infusión y podrían no ocurrir con cada dosis subsiguiente o cuando se empleen velocidades de infusión más lentas (de 2 horas).

Además, las reacciones relacionadas con la infusión pueden también prevenirse mediante el empleo de premedicación. Sin embargo, en el caso de reacciones graves relacionadas con la infusión podría ser necesario interrumpir permanentemente el uso de AmBisome® (véase la sección 7).

En dos estudios comparativos, doble ciego, los pacientes tratados con AmBisome® presentaron una incidencia significativamente menor de reacciones relacionadas con la infusión en comparación con los pacientes tratados con Anfotericina B convencional o un complejo lipídico de Anfotericina B.

En los datos de estudios reunidos provenientes de ensayos clínicos, aleatorizados, controlados, de comparación de AmBisome® con la terapia con Anfotericina B convencional en más de 1,000 pacientes, las reacciones adversas reportadas fueron considerablemente menos graves y menos frecuentes entre los pacientes tratados con AmBisome®, que en aquéllos tratados con Anfotericina B convencional.

Ocurre nefrotoxicidad en cierta medida con la Anfotericina B convencional en la mayoría de los pacientes tratados intravenosamente con el fármaco. En dos estudios doble ciego, la incidencia de nefrotoxicidad con AmBisome® (medida mediante el aumento de creatinina sérica de más de 2.0 veces superior a la basal), fue aproximadamente la mitad de la reportada con la Anfotericina B convencional o el complejo lipídico de Anfotericina B.

Se han atribuido las siguientes reacciones adversas a AmBisome®, con base en los datos de ensayos clínicos y experiencia post-comercialización. La frecuencia se basa en el análisis de ensayos clínicos reunidos de 688 pacientes tratados con AmBisome®: se desconoce la frecuencia de las reacciones adversas identificadas a través de la experiencia post-comercialización. A continuación se dan las reacciones adversas por órganos del sistema usando MedDRA y clasificadas por frecuencia. Sírvase consultar también la sección 11 sobre las anormalidades clínicas de laboratorio.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes	(≥ 1/10).
Frecuentes	(≥1/100 a < 1/10).
Poco frecuentes	(≥ 1/1000 a < 1/100).
Muy raras	(< 1/10,000, frecuencia no conocida; no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, los efectos indeseables se dan en orden decreciente de gravedad.

TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Poco frecuentes:	reacción anafilactoide.
No conocida:	reacciones anafilácticas, hipersensibilidad.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Frecuentes:	cefalea.
Poco frecuentes:	convulsión.

TRASTORNOS CARDIACOS

Frecuentes:	taquicardia.
No conocida:	paro cardiaco, arritmia.

TRASTORNOS VASCULARES

Frecuentes:	hipotensión, vasodilatación, rubor.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS
Frecuentes: disnea.
Poco frecuentes: broncoespasmo.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES
Muy frecuentes: náusea, vómito.
Frecuentes: diarrea, dolor abdominal.

TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO
Frecuentes: rash.
No conocida: edema angioneurótico.

TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Frecuentes: dolor de espalda.
No conocida: rabdomiólisis (asociada con hipocalemia), dolor músculo-esquelético (descrito como artralgias, o dolor óseo).

TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS

No conocida: falla renal, insuficiencia renal.

TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN

Muy frecuentes: estremecimientos, pirexia
Frecuentes: dolor torácico.

Interferencia con los análisis químicos de fósforo:
Las elevaciones falsas de fosfato sérico pueden ocurrir cuando las muestras de los pacientes tratados con AmBisome® se analizan usando el ensayo PHOSm (se usa por ejemplo, en los analizadores Beckman Coulter incluido el Synchron LX20). Este ensayo se emplea para la determinación cuantitativa de fósforo inorgánico en muestras de suero, plasma u orina en humanos.

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

No se han hecho estudios específicos de interacción con AmBisome®. Sin embargo, se sabe que los siguientes fármacos interaccionan con la Anfotericina B y podrían interaccionar con AmBisome®.

Medicamentos nefrotóxicos: La administración concurrente de AmBisome® con otros agentes nefrotóxicos (por ejemplo: ciclosporina, aminoglucósidos y pentamidina) podría aumentar el potencial de toxicidad renal inducida por el fármaco en algunos pacientes. Sin embargo, en los pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina y/o aminoglucósidos, se ha asociado AmBisome® con una nefrotoxicidad significativamente menor que con la Anfotericina B convencional.

Se recomienda el monitoreo de la función renal en pacientes tratados con AmBisome® y con cualquier medicamento nefrotóxico.

Corticoesteroides, corticotropina (ACTH) y diuréticos: El empleo concurrente de corticoesteroides, ACTH y diuréticos (de asa y tiazida) podría potenciar la hipocalemia.

Glucósidos de digital: AmBisome® induce hipocalemia y podría potenciar la toxicidad de glucósidos de digital.

Relajantes de los músculos esqueléticos: AmBisome® induce hipocalemia y podría aumentar el efecto curariforme de los relajantes de los músculos esqueléticos (por ej., tubocurarina).

Antifúngicos: El empleo concurrente con flucitosina podría aumentar la toxicidad de flucitosina posiblemente mediante el aumento de su absorción celular y/o reduciendo su excreción renal.

Agentes antineoplásicos: El empleo concurrente de agentes antineoplásicos podría aumentar el potencial de toxicidad renal, broncoespasmo e hipotensión. Los agentes antineoplásicos deberán administrarse concomitantemente con precaución.

Transfusiones de leucocitos: Se ha reportado toxicidad pulmonar aguda en pacientes tratados con Anfotericina B (como el complejo de desoxicolato de sodio) durante transfusiones de leucocitos o poco después de ellas. Se recomienda que se separen estas infusiones por un período tan prolongado como sea posible y que se monitorice la función pulmonar.

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

En relación con la información presentada en la sección 9, las siguientes son las anormalidades en las pruebas de laboratorio que se han reportado asociadas con el empleo de AmBisome® y su frecuencia:

ALTERACIONES DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO
Poco frecuentes: trombocitopenia
No conocida: anemia

TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN
Muy frecuentes: hipocalemia
Frecuentes: hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglucemia

TRASTORNOS HEPATOBILIARES
Frecuentes: pruebas de la función hepática anormales, hiperbilirrubinemia, aumento en la fosfatasa alcalina.

TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS
Frecuentes: aumento en la creatinina, aumento en la urea sanguínea.

Deberá hacerse regularmente una evaluación de laboratorio de los electrolitos séricos, particularmente potasio y magnesio, así como de la función renal, hepática y hematopoyética. Esto es especialmente importante en pacientes tratados concomitantemente con medicamentos nefrotóxicos (véase la sección 10). Debido al

riesgo de hipocalemia, podría ser necesario suplementar apropiadamente el potasio durante el curso de administración de AmBisome®. Si ocurriese una reducción clínicamente significativa en la función renal o empeoramiento de otros parámetros, deberá considerarse la reducción de la dosis, interrupción o suspensión del tratamiento.

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGÉNESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

En estudios de teratogenicidad en ratas y conejos se concluyó que AmBisome® no tiene potencial teratogénico en esas especies.

En estudios de toxicidad sub-crónica en perros (1 mes), conejos (1 mes) y ratas (3 meses) con dosis iguales a las dosis terapéuticas clínicas de 1 a 3 mg/kg/día o, en algunas especies, menores a ellas, los órganos objetivo para la toxicidad de AmBisome® fueron el hígado y los riñones, ambos órganos objetivo conocidos para la toxicidad de Anfotericina B.
Se encontró que AmBisome® no es mutagénico en los sistemas bacterianos y mamíferos.
No se han hecho estudios de carcinogenicidad con AmBisome®.
No se observaron efectos adversos sobre la función reproductora en ratas macho y hembra.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

AmBisome® deberá administrarse mediante infusión intravenosa durante un período de 30 – 60 minutos. En el caso de dosis mayores de 5 mg/kg/día, se recomienda hacer la infusión intravenosa durante un período de 2 horas (véase también la sección 7). La concentración recomendada para infusión intravenosa es de 0.20 mg/ml a 2.00 mg/ml de Anfotericina como AmBisome®.
Adultos y niños mayores de 1 mes de edad.

Pacientes adultos
Deberá ajustarse la dosis de Anfotericina B como AmBisome® a las necesidades específicas de cada paciente.

- Para el tratamiento de infecciones micóticas sistémicas y/o profundas, con base en la experiencia clínica actual el tratamiento de micosis se inicia con 3 mg/kg de peso. La mediana de la duración del tratamiento en los estudios clínicos fue 14 a 15 días (véase la sección 5 “Experiencia clínica”). Posteriormente, se adapta la dosis de AmBisome® a las necesidades individuales de cada paciente.

- Para fiebre de origen desconocido en pacientes neutropénicos, la terapia es 3 mg/kg/día.

- Leishmaniasis visceral: en el tratamiento de leishmaniasis visceral podrá emplearse una dosis de 1.0 a 1.5 mg/kg/día durante 21 días o alternativamente una dosis de 3.0 mg/kg/día durante 10 días. En pacientes inmunocomprometidos (por ej., VIH positivos), podrá usarse una dosis de 4 mg/kg/día en los días 1-5, 10, 17, 24, 32 y 38. Debido al riesgo de recaída, podría ser necesario instituir la terapia de mantenimiento o de re-inducción.

Pacientes pediátricos
Se han tratado exitosamente las infecciones fúngicas sistémicas y fiebre de origen desconocido con AmBisome® en pacientes pediátricos, sin informes de eventos adversos inusuales. Se ha estudiado AmBisome® en pacientes pediátricos de entre 1 mes y 18 años de edad. La dosis deberá calcularse como en los adultos en función del peso en kg. No se ha establecido la seguridad y eficacia de AmBisome® en niños menores de un mes.

Pacientes ancianos
No es necesario cambiar la dosis o frecuencia de dosificación.

Trastornos renales
Se ha administrado AmBisome® a pacientes con trastornos renales preexistentes usando dosis de 1-5 mg/kg/día en ensayos clínicos y no fue necesario ajustar la dosis o frecuencia de administración (véase sección 7).

Trastornos hepáticos
No se tienen datos disponibles con los cuales se pueda recomendar una dosis en pacientes con daño hepático. Véase Advertencias y precauciones de empleo (véase sección 7).

A continuación se dan instrucciones sobre la reconstitución y dilución del producto antes de la administración.

AmBisome® es un polvo liofilizado estéril de dosis única, sin conservantes. Por lo tanto, desde el punto de vista microbiológico, una vez reconstituido, se deberá emplear el producto inmediatamente. Si no se emplea inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación antes de usarse son responsabilidad del usuario y normalmente no deberán ser mayores de 24 horas almacenadas entre 2ºC y 8°C, a menos que la reconstitución y dilución se hagan bajo condiciones asépticas controladas y validadas.
Cuando se hagan la reconstitución y dilución bajo condiciones asépticas validadas, podrán usarse de acuerdo a los siguientes períodos de empleo.

Solución para infusión reconstituida en agua estéril para inyección:

Se ha demostrado la estabilidad química y física del polvo para solución reconstituido en agua estéril para inyección, bajo las siguientes condiciones de almacenamiento:

Vial de vidrio: hasta 7 días almacenada entre 2 y 8°C
Jeringas de polipropileno: Hasta 7 días almacenada entre 2 y 8°C
No congelar.

Concentrado después de la dilución con soluciones de dextrosa:
Se ha demostrado la estabilidad química y física usando solución de dextrosa como el medio de dilución en bolsas de infusión de PVC o poliolefina, bajo las siguientes condiciones de almacenamiento

Diluyente	Dilución	Concentración de Anfotericina B mg/ml	Duración máxima de almacenamiento a 2-8°C
	1 en 2	2.0	7 días
Dextrosa al 5 %	1 en 8	0.5	7 días
	1 en 20	0.2	4 días
Dextrosa al 10%	1 en 2	2.0	48 horas
Dextrosa al 20%	1 en 2	2.0	48 horas

Precauciones especiales de conservación

Los viales de AmBisome®, con polvo para solución para infusión se deben almacenar a temperatura entre 2°C y 8°C.
NO CONSERVAR viales parcialmente usados para el empleo en futuros pacientes.

Las condiciones de conservación del medicamento reconstituido se dan en la sección anterior.

Naturaleza y contenido del envase
Caja plegadiza con 1 vial de vidrio de 20 ml o 30 ml. El cierre consiste en un tapón de goma de butilo y un sello anular de aluminio con cápsula de plástico extraíble.

Caja plegadiza con 10 viales de vidrio de 20 ml o 30 ml. El cierre consiste en un tapón de goma butilo y un sello anular de aluminio con cápsula de plástico extraíble. Empacado con una caja con 10 filtros.

Es posible que en algunos países no se vendan todas las presentaciones comerciales

Precauciones especiales para la eliminación de un medicamento usado o materiales de desecho procedentes de dicho medicamento y otras condiciones de manejo del producto

LEA ATENTAMENTE ESTA SECCIÓN COMPLETA ANTES DE INICIAR LA RECONSTITUCIÓN.

AmBisome® NO es intercambiable con otros productos de Anfotericina.

Sólo deberá reconstituirse AmBisome® usando agua estéril para inyección (sin un agente bacteriostático) y diluirse sólo con solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) para infusión.

El empleo de cualquier otra solución diferente a las recomendadas, o la presencia de un agente bacteriostático (por ejemplo, alcohol bencílico) en la solución, podría causar la precipitación de AmBisome®.

AmBisome® **NO es compatible con solución salina** y no deberá reconstituirse o diluirse con solución salina o administrarse a través de una línea intravenosa que se haya usado previamente para solución salina, a menos que se haya lavado primero con solución de dextrosa (5%,10% o 20%) para infusión. Si esto no es posible, AmBisome® deberá administrase usando una línea separada.

NO mezcle AmBisome® con otros fármacos o electrolitos.

Deberá seguirse una técnica aséptica durante el manejo, ya que AmBisome® o el material especificado para la reconstitución y dilución no contienen conservadores ni agentes bacteriostáticos.

Los viales de AmBisome® que contienen 50 mg de Anfotericina se preparan de la siguiente forma:

1. Añadir 12 ml de Agua inyectables a cada vial de AmBisome® para producir una preparación que contiene 4 mg/ml de Anfotericina B.

2. INMEDIATAMENTE después de añadir agua, AGITAR LOS VIALES VIGOROSAMENTE durante 30 segundos para dispersar completamente el AmBisome®. Después de reconstituirse, el concentrado es una dispersión amarilla traslúcida. Revisar visualmente el vial en busca de partículas y continuar agitando hasta obtener una dispersión completa. No usar si observa evidencia de precipitación de partículas extrañas.

3. Calcular la cantidad de AmBisome® reconstituido (4 mg/ml) que debe diluirse adicionalmente (véase a continuación).

4. La solución para infusión se obtiene por dilución del AmBisome® reconstituido con entre una (1) y diecinueve (19) partes de solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) para infusión, en volumen, para dar una concentración final entre los límites recomendados de 2.00 mg/ml a 0.20 mg/ml de Anfotericina B como AmBisome® (véase la tabla a continuación).

5. Tomar el volumen calculado de AmBisome® reconstituido usando una jeringa estéril. Usando el filtro de 5 micras proporcionado, instilar la preparación de AmBisome® en un recipiente estéril con la cantidad correcta de solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) para infusión.

No deberá mezclarse este medicamento con otros medicamentos, excepto aquellos mencionados en este párrafo. AmBisome® es incompatible con soluciones salinas y no deberá mezclarse con otros fármacos o electrolitos.

Podrá emplearse un filtro de membrana en línea para la infusión intravenosa de AmBisome®. Sin embargo, el diámetro medio de poro del filtro no deberá ser menor de 1.0 micra.

Ejemplo de la preparación de AmBisome® solución para infusión con una dosis de 3 mg/kg/día en solución de dextrosa al 5% para infusión.

Peso (kg)	Número de viales	Cantidad de AmBisome® (mg) que deberá tomarse para la dilución adicional	Volumen del AmBisome® reconstituido (ml)*	Para preparar una concentración de 0.2mg/ml (dilución1 en 20)		Para preparar una concentración de 2.0 mg/ml (dilución1 en 2)	
				Volumen requerido de dextrosa al 5% (ml)	Volumen total (ml; AmBisome® más dextrosa al 5%)	Volumen requerido de dextrosa al 5% (ml)	Volumen total (ml; AmBisome® más dextrosa al 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 vial de AmBisome® (50 mg) se reconstituye con 12 ml de agua estéril para inyección para obtener una concentración de 4 mg/ml de Anfotericina B.

Para un solo uso. Deseche cualquier cantidad no empleada.

Una vez reconstituido el vial, NO CONGELAR.

Cualquier producto no usado o material de desecho deberá descartarse de conformidad con los reglamentos locales.

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

No se ha definido la toxicidad de AmBisome® al ocurrir una sobredosis aguda.
Si ocurriese una sobredosis, interrumpa la administración inmediatamente. Monitorice cuidadosamente el estado clínico, incluidas las funciones renal y hepática, los electrolitos séricos y el estado hematológico. La hemodiálisis o diálisis peritoneal no parecen afectar la eliminación de AmBisome®.

15. PRESENTACIONES:
Caja plegadiza con 1 vial de vidrio de 20 ml o 30 ml con 1 filtro. El cierre consiste en un tapón de goma de butilo y un sello anular de aluminio con cápsula de plástico extraíble.

Caja plegadiza con 10 viales de vidrio de 20 ml o 30 ml. El cierre consiste en un tapón de goma butilo y un sello anular de aluminio con cápsula de plástico extraíble. Empacado con una caja con 10 filtros.

Es posible que en algunos países no estén disponibles todas las presentaciones comerciales no se vendan todos los tamaños de envase.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Los viales de AmBisome® polvo para solución para infusión se deben almacenar a temperatura.

NO CONSERVAR viales parcialmente usados para el empleo futuro en pacientes.
Las condiciones de almacenamiento del medicamento reconstituido se dan en la sección 13.

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Información exclusiva para médicos.

Vía de administración: Infusión intravenosa.

El empleo de este medicamento en mujeres embarazadas o durante el período de lactancia es responsabilidad del médico.