

PROSPECTO

ANFONAX LIPO ANFOTERICINA B en LIPOSOMAS Liofilizado liposomal para inyección

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALI CUANTITATIVA

Cada frasco-ampolla de liofilizado liposomal para inyección contiene:

Anfotericina B (en liposomas)	50,00 mg
Sacarosa	900,00 mg
Fosfatidilcolina Hidrogenada de soja	213,00 mg
Distearoilfosfatidilglicerol	84,00 mg
Colesterol	52,00 mg
Succinato disódico. 6H ₂ O	27,00 mg
Alfa tocoferol	0,64 mg

Cada ampolla con disolvente contiene:

Agua para inyectables

12,00 ml

DESCRIPCIÓN:

ANFONAX LIPO contiene anfotericina B en liposomas.

Los liposomas son vesículas esféricas cerradas, compuestas por una variedad de sustancias anfófilas, como los fosfolípidos. Estos, cuando son colocados en soluciones acuosas, se ordenan por sí mismos en forma de membranas de doble capa.

La porción lipófila de la anfotericina B permite que el fármaco se integre entre las dos capas del liposoma.

El fármaco actúa uniéndose a los esteroides ubicados en la membrana celular de los hongos, donde produce cambios en la permeabilidad que permiten el flujo de moléculas pequeñas al exterior de la célula. Ha sido sugerido que los daños producidos por la anfotericina B en células de mamíferos podrían deberse a un mecanismo similar, dado que éstas también contienen esteroides.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antimicóticos de uso sistémico, antibióticos.

Código ATC: J02AA01.

FARMACOLOGÍA:

Mecanismo de acción y propiedades farmacodinámicas

Anfotericina B es un antibiótico macrocíclico antifúngico de polieno producido por *Streptomyces nodosus*. La Anfotericina B es fungistática o fungicida dependiendo de la concentración de fármaco que se consiga obtener en los fluidos corporales y la susceptibilidad de los hongos. Su mecanismo de acción se cree que se debe parcialmente a su unión a un esteroide (ergosterol) presente en la membrana de los hongos sensibles.

Esto da como resultado una variación en la permeabilidad de la membrana, lo que permite la pérdida de variedad de pequeñas moléculas. Las membranas celulares de los mamíferos también contienen esteroides.

Se ha sugerido que los daños que anfotericina B puede producir en células humanas o fúngicas podrían compartir mecanismos comunes. El resto lipofílico de la anfotericina B permite que la molécula se integre en la bicapa lipídica del liposoma. Los liposomas son vesículas esféricas, cerradas, que se forman cuando determinados lípidos polares, como fosfolípidos y colesterol, se dispersan en agua. Los fosfolípidos, cuando se homogeneizan o se exponen a soluciones acuosas, se disponen en bicapas concéntricas uni o multilaminares.

FARMACOCINÉTICA:

El perfil farmacocinético de la Anfotericina B en liposomas, basado en las concentraciones plasmáticas totales de anfotericina B, se ha determinado en pacientes con cáncer y neutropenia febril y en pacientes con trasplante de médula ósea, que recibieron perfusiones de 1 hora de duración de entre 1 y 7,5 mg/kg/día de la Anfotericina B en liposomas durante un período de entre 3 y 20 días. La Anfotericina B en liposomas tiene un perfil farmacocinético significativamente diferente del informado en la literatura para las presentaciones convencionales de anfotericina B, con mayores concentraciones plasmáticas (C_{max}) de anfotericina B y un mayor tiempo de exposición (AUC₀₋₂₄) tras la administración de la Anfotericina B en liposomas en comparación con anfotericina B convencional. Los valores de los parámetros farmacocinéticos de la Anfotericina B en liposomas (media ± desviación standard), después de la primera y última dosis, se encuentran dentro de los siguientes rangos:

C _{max} :	7,3 µg/ml (± 3,8) a 83,7 µg/ml (± 43,0)
T _{1/2} :	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)
Aclaramiento (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 proceden necesariamente de las dosis mínima y máxima respectivamente. Tras la administración de la Anfotericina B en liposomas el estado de equilibrio se alcanzó rápidamente (generalmente dentro de los cuatro primeros días de dosificación).

Absorción:

La farmacocinética de la Anfotericina B en liposomas tras la primera dosis no es lineal ya que las concentraciones séricas de la Anfotericina B en liposomas son proporcionales sino mayores que las proporcionales con el incremento de dosis. Esta respuesta no proporcional a la dosis parece ser debida a la saturación del aclaramiento del sistema reticuloendotelial de la Anfotericina B en liposomas. No hubo acumulación significativa del fármaco en plasma después de la administración repetida de 1 a 7,5 mg/kg/día.

Distribución:

El volumen de distribución durante el día 1 y en el estado de equilibrio sugiere que se produce una extensa distribución tisular de la Anfotericina B en liposomas.

Eliminación:

Después de la administración repetida de la Anfotericina B en liposomas la vida media de eliminación terminal (t_{1/2 β}) para la Anfotericina B en liposomas fue de aproximadamente 7 horas. La excreción de la Anfotericina B en liposomas no ha sido estudiada. Los mecanismos metabólicos de anfotericina B y de la Anfotericina B en liposomas no son conocidos. Debido al tamaño de los liposomas, no hay filtración glomerular ni eliminación renal de la Anfotericina B en liposomas, por ello, se evita la interacción de la anfotericina B con las células de los túbulos distales y se reduce el potencial de nefrotoxicidad observado con las presentaciones de anfotericina B convencional.

Poblaciones especiales Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la Anfotericina B en liposomas no ha sido formalmente estudiado.

La data sugiere que no se requiere ajuste de dosis en pacientes bajo hemodiálisis o procedimientos de filtración, sin embargo, la administración de Anfotericina B en liposomas debe ser evitada durante el procedimiento.

INDICACIONES:

ANFONAX LIPO en indicada en adultos y niños de 1 mes a 18 años para:

- Tratamiento de micosis sistémicas y/o profundas graves.

- Tratamiento empírico de presuntas infecciones fúngicas en pacientes febriles neutropénicos, donde la fiebre no ha respondido a antibióticos de amplio espectro, y las investigaciones no han logrado establecer una causa viral o bacteriana.

- Tratamiento de la leishmaniasis visceral en pacientes inmunocompetentes, incluidos adultos y niños.

Las infecciones tratadas con éxito con Anfotericina B en liposomas incluyen: candidiasis diseminada, aspergilosis, mucormicosis, micetoma crónico, meningitis criptococcica y leishmaniasis visceral.

ANFONAX LIPO no debe usarse para tratar las formas comunes de enfermedades fúngicas clínicamente inaparentes que solo muestran pruebas cutáneas o serológicas positivas.

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad a anfotericina B o a cualquiera de sus componentes.

POSOLÓGIA, DOSIFICACIÓN, MODO DE ADMINISTRACIÓN:

No equivalencia entre distintos productos de anfotericina

Distintos productos de anfotericina (desoxicolato de sodio, en liposomas, complejo lipídico) no son términos equivalentes con relación a farmacovigilancia, y farmacocinética, como dosificado, por lo que los productos no deberán utilizarse como intercambiables sin tener en cuenta estas diferencias. Tanto nombre comercial, nombre genérico, como dosis, debe ser previamente verificado antes de administración. Existe el riesgo de una dosis inferior si ANFONAX LIPO se administra a la dosis recomendada para anfotericina desoxicolato.

Posología:

Se sugiere la administración de una dosis de testeo, antes de comenzar un nuevo tratamiento. Una pequeña dosis de ANFONAX LIPO puede ser administrada (por ejemplo 1 mg) durante 10 minutos, y luego observar detenidamente al paciente durante los próximos 30 minutos. Si no ha habido reacciones alérgicas o anafilácticas / anafilactoides graves, la infusión de ANFONAX LIPO puede continuar.

Tratamiento de micosis:

La terapia generalmente se establece a una dosis diaria de 1.0 mg/kg de peso corporal, y se incrementa gradualmente a 3.0 mg/kg, tanto como fuera necesario.

Los datos son actualmente insuficientes para definir los requisitos de dosificación total y la duración del tratamiento necesario para la resolución de micosis. Sin embargo, una dosis acumulada de 1.0 - 3.0 g de anfotericina B como ANFONAX LIPO durante 3 - 4 semanas ha sido típico.

La dosis de anfotericina B en forma de Anfotericina B en liposomas debe ajustarse a las necesidades específicas de cada paciente.

Tratamiento para Mucormicosis:

La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg/día. La duración de la terapia debe establecerse en forma individual. En la práctica clínica comúnmente se utilizan con una duración de hasta 6 a 8 semanas, aunque es posible que se requiera una mayor duración de la terapia en casos de infecciones profundas o ciclos prolongados de quimioterapia o neutropenia. Aunque se han utilizado dosis superiores a 5 mg / kg y hasta un máximo de 10 mg / kg en ensayos clínicos. En la práctica, los datos sobre la seguridad y la eficacia de Anfotericina B en liposomas para el tratamiento de la mucormicosis a estas dosis más altas son limitados. Por lo tanto, se debe evaluar la relación riesgo/beneficio de forma individual.

Tratamiento de la leishmaniasis visceral:

Se puede usar una dosis total de 21.0 - 30.0 mg / kg de peso corporal administrada durante 10-21 días en el tratamiento de leishmaniasis visceral. Los detalles sobre la dosificación óptima y el desarrollo eventual de resistencia aún están incompletos. El producto debe administrarse bajo estricta supervisión médica.

Tratamiento empírico de la neutropenia febril:

La dosis diaria recomendada es de 3 mg / kg de peso corporal por día. El tratamiento debe continuarse hasta que se registre que la temperatura se normaliza durante 3 días consecutivos. En cualquier caso, el tratamiento debe suspenderse después de un máximo de 42 días.

Pacientes pediátricos

Se han tratado con éxito infecciones fúngicas sistémicas con Anfotericina B en liposomas en pacientes pediátricos, sin que se hayan observado efectos adversos inusuales. Las dosis utilizadas son comparables a las utilizadas en adultos (en base a mg/kg de peso).

Pacientes de edad avanzada

No existen recomendaciones posológicas o precauciones específicas. No se requiere alteración en la dosis o frecuencia de dosificación.

Pacientes con insuficiencia renal

Anfotericina B en liposomas se ha administrado a un gran número de pacientes con insuficiencia renal preexistente a dosis iniciales, en un rango de 1-3 mg/kg/día en ensayos clínicos y no se requirió ajuste en la dosis o frecuencia de administración.

Pacientes con insuficiencia hepática

No hay datos disponibles para hacer una recomendación posológica en pacientes con insuficiencia hepática.

MODO DE ADMINISTRACIÓN

ANFONAX LIPO debe administrarse por infusión intravenosa durante un período de 30 a 60 minutos. Para dosis superiores a 5 mg/kg/día, se recomienda infusión intravenosa durante un período de 2 horas. La concentración recomendada para perfusión intravenosa es de 0,20 mg/ml a 2,00 mg/ml de anfotericina B en liposomas.

INSTRUCCIONES PARA EL USO:

Lea cuidadosamente toda esta sección antes de iniciar la reconstitución.

Anfotericina B en liposomas debe reconstituirse utilizando agua para inyectables (sin sustancias bacteriostáticas) y solo debe diluirse en una solución de dextrosa al 5% para infusión.

Los frascos-ampolla de ANFONAX LIPO 50 mg liofilizado Liposomal para inyección B se preparan de la siguiente manera:

1. Agregue 12 ml de agua para inyectables a cada frasco-ampolla de ANFONAX LIPO para producir una preparación que contenga 4 mg/ml de anfotericina B.

2. AGITE VIGOROSAMENTE LOS FRASCOS-AMPOLLA durante 30 segundos hasta dispersar completamente el Anfotericina B en liposomas. Después de la reconstitución, el concentrado es una dispersión amarilla, levemente opalescente. Inspeccione visualmente el frasco ampolla, y no lo utilice si hay alguna evidencia de precipitación de partículas extrañas.

3. Calcule el volumen de ANFONAX LIPO así reconstituido (4 mg/ml) que

contiene la dosis a ser administrada, la que deberá volver a diluirse antes de su administración con solución estéril de Dextrosa al 5%.

4. La dilución recomendada de 0,5 mg/ml se obtiene agregando 7 partes de solución estéril de Dextrosa al 5% por cada parte del preparado de ANFONAX LIPO obtenido en el paso anterior (4 mg/ml). Si se desean otras diluciones, el preparado de ANFONAX LIPO reconstituido (4 mg/ml) puede diluirse con 1 a 19 (una a diecinueve) partes de solución estéril de Dextrosa al 5%, obteniéndose soluciones que contendrán de 2,0 mg/ml a 0,2 mg/ml respectivamente.

5. Para ello retire el producto ANFONAX LIPO reconstituido (4 mg/ml) con una jeringa estéril y usando el filtro de 5 micras provisto. Instile el volumen estimado de la preparación de Anfotericina B en liposomas en un recipiente que contenga la cantidad correcta de solución estéril de Dextrosa al 5%.

Para la infusión intravenosa de Anfotericina B en liposomas puede utilizarse un filtro de membrana en la tubuladura. Sin embargo, el diámetro de los poros del filtro no debe ser menor de 1 micrón.

Ejemplo de la preparación de la solución para perfusión de ANFONAX LIPO a una dosis de 3 mg/kg/día en una solución de Dextrosa al 5%

Peso (kg)	Número de Viales	Cantidad de ANFONAX LIPO (mg) a extraer para posterior dilución	Volumen de ANFONAX LIPO reconstituido (ml)*	Para preparar una infusión de concentración 0,5 mg/ml (dilución 1 en 8)	Volumen de Dextrosa 5% necesario (ml)	Volumen Total (ml de ANFONAX LIPO + Dextrosa 5%)
10	1	30	7,5	52,5	60	60
25	2	75	18,75	131,25	150	150
40	3	120	30	210	240	240
55	4	165	41,25	288,75	330	330
70	5	210	52,5	387,5	440	440
85	6	255	63,75	446,25	510	510

* Cada vial de ANFONAX LIPO (50 mg) se reconstituye con 12 ml de agua para inyectables, para proporcionar una concentración de 4 mg/ml de anfotericina B.

PRECAUCIONES y ADVERTENCIAS

Precauciones Generales

Como ocurre con cualquier producto que contenga anfotericina B, Anfotericina B en liposomas debe ser administrado por personal entrenado. Durante el período inicial de administración, los pacientes deben ser sometidos a estrecha observación clínica. Se ha demostrado que Anfotericina B en liposomas es significativamente menos tóxico que el desoxicolato de anfotericina B, no obstante, pueden presentarse fenómenos adversos.

ANFONAX LIPO no es físicamente compatible con soluciones salinas y no debe mezclarse con otros fármacos o electrolitos. Si se quiere administrar el producto a través de una vía intravenosa preexistente, la misma debe ser limpiada previamente con solución estéril de Dextrosa al 5% antes de infundir ANFONAX LIPO. Si ello no es posible, ANFONAX LIPO debe administrarse a través de una vía independiente. No reconstituir el liofilizado con solución fisiológica o agregar ésta al preparado reconstituido o mezclar con otras drogas. Para reconstituir el liofilizado utilizar sólo agua para inyectables. Usar solamente solución estéril de Dextrosa al 5% en la dilución del producto reconstituido.

El uso de cualquier otra solución diferente de la recomendada o la presencia de agentes bacteriostáticos (ej. alcohol bencílico) en la solución pueden causar la precipitación de ANFONAX LIPO. No utilizar si tiene alguna evidencia de precipitación o presencia de sustancias extrañas. Efectuar todo el manipuleo en condiciones estrictamente asepticas, dado que ni ANFONAX LIPO ni los materiales indicados para la reconstitución/dilución de las soluciones contienen conservantes o bacteriostáticos.

Advertencias especiales

Reacciones anafilácticas y anafilactoides:

Se han comunicado anafilaxis y reacciones anafilactoides asociadas con la perfusión de Anfotericina B en liposomas 50 mg. Por lo tanto, la administración de una dosis de prueba sigue siendo recomendable antes del inicio de un nuevo tratamiento. Si se produjera una reacción anafiláctica/anafilactoides grave, debería discontinuarse inmediatamente la perfusión, y el paciente no debería recibir ninguna perfusión posterior de este medicamento.

Reacciones relacionadas a la infusión:

Pueden producirse otras reacciones graves relacionadas con la perfusión durante la administración de los productos que contienen anfotericina B, incluida la Anfotericina B en liposomas. Aunque las reacciones relacionadas con la perfusión no son generalmente graves, se deberá considerar la posibilidad de tomar medidas de precaución para la prevención o tratamiento de estas reacciones en pacientes que reciban tratamiento con Anfotericina B en liposomas. Medidas tales como disminución de la velocidad de perfusión (durante 2 horas), administración rutinaria de difenhidramina, paracetamol, petidina, y/o hidrocortisona han demostrado ser satisfactorias en la prevención o tratamiento de estas reacciones.

Toxicidad renal:

Anfotericina B en liposomas ha demostrado ser menos tóxico que la anfotericina B convencional particularmente en lo que respecta a la nefrotoxicidad; sin embargo, se podría dar el caso de aparición de reacciones adversas incluyendo reacciones adversas renales, por lo que se debe prestar atención especial cuando se necesite un tratamiento prolongado.

En los estudios comparativos entre la dosis de 3 mg/kg de Anfotericina B en liposomas al día, con dosis superiores (5, 6 ó 10 mg/kg al día), se observó que las tasas de incidencia del aumento de la creatinina sérica, hipopotasemia e hipomagnesemia eran mucho mayores en los grupos tratados con las dosis altas.

Deberán evaluarse regularmente, mediante pruebas de laboratorio, los electrolitos séricos particularmente potasio y magnesio, así como la función renal, hepática y hematopoyética, las cuales deberán evaluarse al menos una vez a la semana. Esto es particularmente importante en pacientes que reciban medicación nefrotóxica concomitante. La función renal debe ser estrechamente monitorizada en estos pacientes. Debido al riesgo de hipopotasemia, se puede requerir suplemento adecuado de potasio durante la administración de este medicamento. Si se produjera una disminución clínicamente significativa de la función renal o empeoramiento de cualquiera de los otros parámetros, debería considerarse la reducción de la dosis, o la suspensión temporal o definitiva del tratamiento.

Toxicidad pulmonar:

Se ha comunicado toxicidad pulmonar aguda en pacientes tratados con anfotericina B (en forma de complejo de deoxicolato sódico) durante o poco después de recibir transfusiones de leucocitos. Se recomienda separar estas perfusiones el mayor tiempo posible y vigilar la función pulmonar.

Pacientes Diabéticos:

Se debe tener en cuenta que la Anfotericina B en liposomas contiene aproximadamente 900 mg de sacarosa por vial.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por dosis, por lo que se considera esencialmente "exento de sodio".

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

No se han llevado a cabo estudios clínicos específicos con interacciones farmacológicas con Anfotericina B en liposomas. Sin embargo, se conocen las interacciones farmacológicas con la anfotericina B, pudiendo interactuar con Anfotericina B en liposomas las siguientes drogas:

Fármacos antineoplásicos: el uso concomitante de fármacos antineoplásicos puede potenciar el riesgo de toxicidad renal, broncoespasmo, e hipotensión. Los fármacos antineoplásicos deben administrarse con precaución cuando se los emplee en forma conjunta.

Corticoesteroides y corticotrofina (ACTH) y diuréticos: el uso concomitante de corticoesteroides y ACTH y diuréticos (del asa y tiazidas) puede potenciar la hipopotasemia, la que podría predisponer a la disfunción cardíaca.

Glucósidos digitálicos: su empleo concomitante puede producir hipokalemia y potenciar la toxicidad digitalica.

Antifúngicos: no se ha observado ninguna evidencia beneficiosa del uso de flucitosina con Anfotericina B en liposomas. Aunque se ha descrito una sinergia entre anfotericina y flucitosina, su uso simultáneo puede aumentar la toxicidad de esta última, posiblemente por incremento de su captación celular y/o alteración de su excreción renal.

Transfusión de leucocitos: se ha informado toxicidad pulmonar aguda en pacientes que recibían simultáneamente anfotericina B (en forma de complejo de deoxicolato sódico) durante, o poco después de recibir transfusiones leucocitarias.

Se recomienda separar estas infusiones por un periodo tan largo como sea posible y debe controlarse la función pulmonar.

Medicamentos nefrotóxicos: el uso concomitante de anfotericina B y otras medicaciones nefrotóxicas (por ejemplo, ciclosporina, aminoglicósidos y pentamidina) puede aumentar el potencial de toxicidad renal inducida por

medicamentos en algunos pacientes. Sin embargo, en los pacientes que reciben ciclosporina y/o aminoglicósidos concomitantemente, Anfotericina B en liposomas se asoció a nefrotoxicidad significativamente menor que con la anfotericina B. Se recomienda el monitoreo regular de la función renal en los pacientes que reciban anfotericina B en liposomas en combinación con medicaciones nefrotóxicas.

Relajantes del músculo esquelético: la hipokalemia inducida por anfotericina B en liposomas puede aumentar el efecto curariforme de los relajantes de la musculatura esquelética (ej tubocurarina).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Fertilidad

No se han descrito en ratas ningún efecto adverso sobre la función para la reproducción masculina o femenina.

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de Anfotericina B en liposomas en mujeres embarazadas.

No ha habido estudios adecuados y bien controlados de Anfotericina B en liposomas en mujeres embarazadas. Las infecciones fúngicas sistémicas han sido tratadas con éxito en mujeres embarazadas con anfotericina B convencional sin efectos claros sobre el feto, aunque el número de casos informados ha sido insuficiente para extraer conclusiones sobre la seguridad de Anfotericina B en liposomas durante el embarazo.

Anfotericina B en liposomas sólo debe ser utilizado en el embarazo si los posibles beneficios a obtener superan los potenciales riesgos para la madre y el feto.

Lactancia

No se conoce si Anfotericina B en liposomas se excreta con la leche materna. Se deberá tener en cuenta el riesgo potencial para el niño, así como las ventajas de la lactancia materna para el pequeño y el beneficio del tratamiento para la madre con anfotericina B en liposomas.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas han sido atribuidas a Anfotericina B en liposomas, según los datos clínicos y la experiencia post-comercialización. La frecuencia está basada en el análisis de los datos obtenidos de un total de 688 pacientes, tratados en distintos ensayos clínicos con Anfotericina B en liposomas 50 mg liofilizado inyectable; se desconoce la frecuencia de las reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia post-comercialización. A continuación se enumeran las reacciones adversas por órganos y sistemas corporales, en función de su frecuencia y de la terminología MedDRA. Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes (≥ 1/10)

Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)

Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)

Muy raras (< 1/10.000)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO

Poco frecuentes: trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: anemia.

TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Poco frecuentes: reacción anafilatoide.

Frecuencia no conocida: reacciones anafilácticas, hipersensibilidad.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN

Muy frecuentes: hipopotasemia.

Frecuentes: hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglucemia.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Frecuentes: dolor de cabeza.

Poco frecuentes: convulsiones.

TRASTORNOS CARDÍACOS

Frecuentes: taquicardia.

Frecuencia no conocida: paro cardíaco, arritmia.

TRASTORNOS VASCULARES

Frecuentes: hipotensión, vasodilatación, rubefacción.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS

Frecuentes: disnea.

Poco frecuentes: broncoespasmo.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Muy frecuentes: náuseas, vómitos.

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal.

TRASTORNOS HEPATOBILIARES

Frecuentes: alteración en las pruebas de función hepática, hiperbilirrubinemia, elevación de la fosfatasa alcalina.

TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO

Frecuentes: exantema.

Frecuencia no conocida: edema angioneurótico.

TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Frecuentes: dolor de espalda.

Frecuencia no conocida: raddmiolisis (asociada con hipopotasemia), dolor musculoesquelético (descrito como artralgia o dolor de hueso).

TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS

Frecuentes: aumento de la creatinina, elevación de la urea sanguínea.

Frecuencia no conocida: fallo renal, insuficiencia renal.

TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN

Muy frecuentes: rigidez, fiebre.

Frecuentes: dolor de pecho.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

REACCIONES RELACIONADAS CON LA INFUSIÓN

Fiebre, rigidez y escalofríos son las reacciones adversas relacionadas con la perfusión más frecuentemente esperadas durante la administración de Anfotericina B en liposomas. Las reacciones menos frecuentes relacionadas con la perfusión pueden consistir en uno o más de los siguientes síntomas: opresión o dolor torácico, disnea, broncoespasmo, rubefacción, taquicardia, hipotensión y dolor musculoesquelético (descrito como artralgia, dolor de espalda, o dolor de huesos). Estos síntomas remiten rápidamente al suspender la perfusión y pueden no ocurrir con cada dosis siguiente, o cuando se disminuye la velocidad de la perfusión (período de perfusión superior a 2 horas). Además, las reacciones relacionadas con la perfusión pueden también prevenirse mediante el uso de medicación. No obstante, las reacciones graves relacionadas con la perfusión pueden necesitar la interrupción permanente de este medicamento.

En dos estudios comparativos, doble ciego, los pacientes tratados con Anfotericina B en liposomas experimentaron una incidencia significativamente menor de reacciones relacionadas con la perfusión en comparación con los tratados con la anfotericina B convencional o anfotericina B complejo lipídico. Según los datos de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, en los que se comparó Anfotericina B en liposomas frente a la anfotericina B convencional en más de 1000 pacientes, las reacciones adversas notificadas fueron considerablemente menos graves y menos frecuentes en los pacientes tratados con Anfotericina B en liposomas que las de los pacientes tratados con anfotericina B convencional.

NEFROTOXICIDAD

La mayoría de los pacientes que reciben la anfotericina B convencional por vía intravenosa presenta nefrotoxicidad en cierto grado En un estudio doble ciego con 687 pacientes, la incidencia de nefrotoxicidad con Anfotericina B en liposomas (medido por un aumento de creatinina sérica superior a 2 veces el valor basal), fue aproximadamente la mitad de la descrita con anfotericina B convencional.

En otro estudio doble ciego con 244 pacientes, la incidencia de nefrotoxicidad con Anfotericina B en liposomas (medido por el aumento de creatinina sérica superior a 2 veces la medición inicial) fue aproximadamente la mitad que para el complejo lipídico de anfotericina B.

Interferencias con resultados de prueba de laboratorio: valoración química del fósforo.

Cuando se analizan muestras de pacientes tratados con Anfotericina B en liposomas utilizando el ensayo PHOSm (p.ej.utilizado en analizadores Beckman Coulter, incluyendo el Synchron LX20) pueden aparecer falsas elevaciones del fosfato sérico. Este ensayo sirve para la determinación cuantitativa del fósforo inorgánico en muestras de suero, plasma u orina humanos.

SOBREDOSIFICACION o INGESTA ACCIDENTAL

La toxicidad de Anfotericina B en liposomas debida a sobredosis no ha sido definida. En caso de tener lugar una sobredosis, la administración debe cesar de inmediato. Monitorizar cuidadosamente el estado clínico del paciente incluyendo la función renal y hepática, electrolitos séricos, y estado hematológico. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal parecen

afectar a la eliminación de anfotericina B en liposomas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MAS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGIA:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ - TELEFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - TELEFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valorización del tiempo transcurrido desde la ingesta o administración, de la cantidad de tóxicos ingeridos y descartando la contraindicación de ciertos procedimientos, el profesional decidirá la realización o no del tratamiento general de rescate: vómito provocado o lavado gástrico. Carbón activado. Purgante salino (45 a 60 min. luego del C.A.).

CONSERVACION:

Frasco-ampolla con liofilizado liposomal para inyección.

Conservar a temperatura ambiente no superior a 25° C. No congelar. Proteger de la luz.

Anfotericina B en liposomas reconstituido concentrado (no diluido)

El concentrado de ANFONAX LIPO obtenido después de su reconstitución con agua para inyectables puede ser conservado en heladera hasta 24 hs después de la reconstitución. Proteger de la luz. No congelar.

Anfotericina B en liposomas diluido en Dextrosa al 5%

Proteger de la luz. No congelar. La infusión de Anfotericina B liofilizado Liposomal para inyección debe efectuarse dentro de las 6 hs de diluido con solución estéril de Dextrosa al 5%, conservado a temperatura ambiente no superior a 25°C.

No conservar frascos-ampolla parcialmente usados.

PRESENTACION:

Envases conteniendo 1 frasco-ampolla con Anfotericina B liofilizado liposomal para inyección, 1 ampolla con disolvente, y 1 filtro de 5 micras.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N: 59292

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AV/K - Béccar
Buenos Aires - Argentina
Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

Elaborado

Liofilizado en General Martín Rodríguez 4093, Ituzaingo - Buenos Aires - Argentina
Disolvente en Fabian Onsari 486, Wilde - Buenos Aires - Argentina

Fecha de última revisión: Mayo 2020



VARIFARMA