



## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	AMFOTERICINA B
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para solución inyectable IV
<b>Fortaleza:</b>	50 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 ó 25 bulbo de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	1-EMPRESA LABORATORIOS AICA. La Habana, Cuba. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) AICA. Producto terminado. 2-EMPRESA LABORATORIOS AICA, La Habana, Cuba. UNIDAD EMPRESARIAL DE BASE (UEB) "LABORATORIOS JULIO TRIGO". Línea de Inyectables Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-18-083-J02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	8 de octubre de 2018.
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Amfotericina B	50,0 mg
Sodio dexosicolato	
Fosfato dibásico de sodio anhidro	
Fosfato monobásico de sodio 2H <sub>2</sub> O	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. Protéjase de la luz.
<b>Indicaciones terapéuticas:</b>	
La inyección de anfotericina B liposomal 50 mg se indica en adultos y niños de 1 mes a 18 años para:	
El tratamiento de micosis sistémicas y/o profundas graves.	

El tratamiento de la leishmaniasis visceral en pacientes inmunocompetentes, tanto adultos como niños.

El tratamiento empírico de presuntas infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos febriles, en los que la fiebre no ha respondido a antibióticos de amplio espectro y las investigaciones adecuadas no han logrado definir una causa bacteriana o viral.

Las infecciones tratadas con éxito con anfotericina B liposomal inyectable de 50 mg incluyen: candidiasis diseminada, aspergilosis, mucormicosis, micetoma crónico, meningitis criptocócica y leishmaniasis visceral.

La inyección de anfotericina B liposomal de 50 mg no debe usarse para tratar las formas comunes clínicamente inaparentes de enfermedad fúngica que muestran solo pruebas cutáneas o serológicas positivas.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad al principio activo a menos que, en opinión del médico, la afección que requiere tratamiento sea potencialmente mortal y solo pueda tratarse con anfotericina B liposomal inyectable de 50 mg.

**Precauciones.**

Pacientes diabéticos:

La anfotericina B liposomal para inyección contiene aproximadamente 900 mg de sacarosa en cada vial. Esto debe tenerse en cuenta al tratar a pacientes diabéticos.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Anafilaxia y reacciones anafilactoides:

Se han notificado anafilaxia y reacciones anafilactoides en asociación con la perfusión de anfotericina B. Pueden producirse reacciones de tipo alérgico, incluidas reacciones graves relacionadas con la perfusión, durante la administración de productos que contienen anfotericina, incluida la anfotericina B. Por lo tanto, aún se recomienda la administración de una dosis de prueba antes de un nuevo ciclo de tratamiento. Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica/anafilactoide grave, se debe interrumpir inmediatamente la infusión y el paciente no debe recibir más infusiones de anfotericina B.

Reacciones relacionadas con la perfusión:

Pueden producirse otras reacciones graves relacionadas con la perfusión durante la administración de productos que contienen anfotericina B, incluida la anfotericina B liposomal para inyección.

Aunque las reacciones relacionadas con la infusión no suelen ser graves, se deben considerar las medidas de precaución para la prevención o el tratamiento de estas reacciones en los pacientes que reciben anfotericina B para la terapia con inyección liposomal. Se ha informado que tasas de infusión más lentas (más de 2 horas) o dosis habituales de difenhidramina, paracetamol, petidina y/o hidrocortisona tienen éxito en su prevención o tratamiento.

Toxicidad renal:

Se ha demostrado que la anfotericina B liposomal para inyección es sustancialmente menos tóxica que la anfotericina B convencional, particularmente con respecto a la nefrotoxicidad; sin embargo, aún pueden ocurrir reacciones adversas renales. En estudios que compararon anfotericina B liposomal para inyección 3 mg/kg al día con dosis más altas (5, 6 o 10 mg/kg al día), se encontró que las tasas de incidencia de aumento de la creatinina sérica, hipopotasemia e hipomagnesemia fueron notablemente más altas en la dosis alta. grupos En particular, se debe tener precaución cuando se

requiere una terapia prolongada. Se debe realizar una evaluación de laboratorio regular de electrolitos séricos, particularmente potasio y magnesio, así como de la función renal, hepática y hematopoyética, al menos una vez por semana. Esto es particularmente importante en pacientes que reciben medicamentos nefrotóxicos concomitantes. La función renal debe ser monitoreada de cerca en estos pacientes. Debido al riesgo de hipopotasemia, es posible que se requiera un suplemento de potasio adecuado durante el transcurso de la administración de anfotericina B liposomal para inyección. Si se produce una reducción clínicamente significativa de la función renal o un empeoramiento de otros parámetros, se debe considerar la reducción de la dosis, la interrupción o la interrupción del tratamiento.

#### Toxicidad pulmonar

Se ha informado toxicidad pulmonar aguda en pacientes que recibieron anfotericina B (como complejo de desoxicolato de sodio) durante o poco después de las transfusiones de leucocitos. Se recomienda que estas infusiones estén separadas por el mayor tiempo posible y se debe monitorear la función pulmonar.

#### Efectos indeseables.

Las siguientes reacciones adversas se han atribuido a la anfotericina B liposomal para inyección según los datos de ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización. La frecuencia se basa en el análisis de ensayos clínicos combinados de 688 pacientes tratados con anfotericina B liposomal para inyección; Se desconoce la frecuencia de las reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización.

Las frecuencias se definen como:

Muy común	( $\geq 1/10$ )
Poco común	( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Común	( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )
Muy raro	( $< 1/10\ 000$ )

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 anafilactoide

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: arresto cardíaco, arritmia

#### Trastornos vasculares

Frecuentes: hipotensión, vasodilatación, sofocos

#### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: disnea

Poco frecuentes: broncoespasmo.

#### Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: náuseas, vómitos

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal.

#### Trastornos hepatobiliares:

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

#### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: erupción cutánea

Frecuencia no conocida: edema angioneurótico.

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Frecuentes: dolor de espalda.

Frecuencia no conocida: rabdomiólisis (asociada con hipopotasemia), dolor musculoesquelético (descrito como artralgia o dolor óseo).

#### Trastornos renales y urinarios:

Frecuentes: aumento de la creatinina, aumento de la urea en sangre

Frecuencia no conocida: insuficiencia renal, insuficiencia renal

#### Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: escalofríos, pirexia

Frecuentes: dolor torácico.

#### Reacciones relacionadas con la infusión:

Fiebre y escalofríos/ los escalofríos son las reacciones relacionadas con la infusión más frecuentes que se espera que ocurran durante la administración de anfotericina B liposomal para inyección. Las reacciones menos frecuentes relacionadas con la perfusión pueden consistir en uno o más de los siguientes síntomas: opresión o dolor torácico, disnea, broncoespasmo, sofocos, taquicardia, hipotensión y dolor musculoesquelético (descrito como artralgia, dolor de espalda o dolor de huesos). En caso de fiebre y dolor pueden administrarse Paracetamol Inyección y Diclofenaco inyección por vía intramuscular para resolverlo. La reducción de la concentración de la dilución puede resolver la cuestión en los niños. Estos se resuelven rápidamente al detener la infusión y pueden no ocurrir con cada dosis subsiguiente o cuando se usan velocidades de infusión más lentas (más de 2 horas). Además, las reacciones relacionadas con la perfusión también se pueden prevenir mediante el uso de premedicación. Sin embargo, las reacciones graves relacionadas con la infusión pueden requerir la interrupción permanente de la inyección liposomal de anfotericina B.

En dos estudios comparativos doble ciego, los pacientes tratados con anfotericina B liposomal para inyección experimentaron una incidencia significativamente menor de reacciones relacionadas con la infusión, en comparación con los pacientes tratados con anfotericina B convencional o complejo lipídico de anfotericina B. En los datos

agrupados de los ensayos clínicos controlados y aleatorizados que compararon la anfotericina B liposomal para la inyección con la terapia de 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 liposomal para la inyección en comparación con la anfotericina convencional. B pacientes tratados.

Toxicidad renal:

La nefrotoxicidad ocurre hasta cierto punto con la anfotericina B convencional en la mayoría de los pacientes que reciben el producto por vía intravenosa. En un estudio doble ciego que involucró a 687 pacientes, la incidencia de nefrotoxicidad con anfotericina B liposomal para inyección (medida por un aumento de la creatinina sérica superior a 2,0 veces la medición inicial), fue aproximadamente la mitad que para la anfotericina B convencional. En otro estudio doble ciego en 244 pacientes, la incidencia de nefrotoxicidad con anfotericina B liposomal para inyección (medida por un aumento de la creatinina sérica superior a 2,0 veces la medición inicial) fue aproximadamente la mitad que para el complejo lipídico de anfotericina B.

### **Posología y modo de administración**

No equivalencia de productos de anfotericina

Los diferentes productos de anfotericina (desoxicolato sódico, liposomal, complejo lipídico) no son equivalentes en términos de farmacodinámica, farmacocinética y dosificación, por lo que los productos no deben usarse indistintamente sin tener en cuenta estas diferencias. Tanto el nombre comercial, el nombre común y la dosis deben verificarse antes de la administración.

Existe el riesgo de una dosis insuficiente si se administra la inyección de anfotericina B liposomal de 50 mg a la dosis recomendada para el desoxicolato de anfotericina B.

Posología

Se recomienda la administración de una dosis de prueba antes de un nuevo ciclo de tratamiento. Se puede administrar una pequeña cantidad de anfotericina B liposomal inyección para infusión (p. ej., 1 mg) durante aproximadamente 10 minutos y luego se detiene y se observa atentamente al paciente durante los siguientes 30 minutos. Si no ha habido reacciones alérgicas o anafilácticas/anafilactoides graves, se puede continuar con la infusión de anfotericina B para la dosis de inyección liposomal.

Tratamiento de las micosis: La terapia generalmente se instituye a una dosis diaria de 1,0 mg/kg de peso corporal y se aumenta gradualmente a 3,0 mg/kg, según sea necesario. Actualmente, los datos son insuficientes para definir los requisitos de dosificación total y la duración del tratamiento necesario para la resolución de las micosis. Sin embargo, una dosis acumulada de 1,0 a 3,0 g de anfotericina B como anfotericina B liposomal para inyección durante 3 a 4 semanas ha sido típica. La dosificación de anfotericina B como Anfotericina B liposomal para Inyección debe ajustarse a los requerimientos específicos de cada paciente.

Mucormicosis:

La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg/día. La duración de la terapia debe determinarse de forma individual. Los cursos de hasta 6 a 8 semanas se usan comúnmente en la práctica clínica; Es posible que se requiera una duración más prolongada de la terapia para infecciones profundas o en casos de 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 y en la práctica clínica, los datos sobre la seguridad y eficacia de la anfotericina B liposomal para inyección para el tratamiento de la mucormicosis a estas dosis más altas están disponibles limitado. Por lo tanto, se debe realizar una evaluación de beneficio: riesgo a nivel de paciente

individual para determinar si se considera que los beneficios potenciales del tratamiento superan el riesgo aumentado conocido de toxicidad con dosis más altas de 50 mg de anfotericina B liposomal para inyección.

Tratamiento de la leishmaniasis visceral:

En el tratamiento de la leishmaniasis visceral se puede utilizar una dosis total de 21,0 a 30,0 mg/kg de peso corporal administrada durante 10 a 21 días. Los detalles sobre la dosis óptima y el eventual desarrollo de resistencia aún están incompletos. El producto debe administrarse bajo estricto control médico.

Tratamiento empírico de la neutropenia febril:

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

Población pediátrica:

Tanto las infecciones fúngicas sistémicas en niños como las supuestas infecciones fúngicas en niños con neutropenia febril se han tratado con éxito con anfotericina B liposomal para inyección, sin informes de eventos adversos inusuales. La anfotericina B liposomal para inyección se ha estudiado en pacientes pediátricos de un mes a 18 años de edad. Las dosis utilizadas en estos estudios clínicos fueron las mismas que las utilizadas en adultos en mg/kg de peso corporal. No se recomienda el uso de anfotericina B liposomal para inyección en niños menores de 1 mes debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada:

No se requiere alteración en la dosis o frecuencia de dosificación.

Insuficiencia renal: Se ha administrado anfotericina B liposomal para inyección a un gran número de pacientes con insuficiencia renal preexistente en dosis iniciales que oscilan entre 1 y 3 mg/kg/día en ensayos clínicos y no fue necesario ajustar la dosis ni la frecuencia de administración.

Insuficiencia hepática: No hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis para pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración: La anfotericina B liposomal para inyección debe administrarse mediante infusión intravenosa durante un período de 30 a 60 minutos. Para dosis superiores a 5 mg/kg/día, se recomienda la infusión intravenosa durante un período de 2 horas. La concentración recomendada para perfusión intravenosa es de 0,20 mg/ml a 1,00 mg/ml de anfotericina B como anfotericina B liposomal para inyección.

Instrucciones para la reconstitución y dilución del producto:

La inyección de anfotericina B liposomal de 50 mg debe reconstituirse con agua estéril para inyección (sin un agente bacteriostático) y diluirse en solución de dextrosa (5 %, 10 % o 20 %) solo para infusión.

El uso de cualquier solución que no sea la recomendada, o la presencia de un agente bacteriostático (p. ej., alcohol bencílico) en la solución, puede provocar la precipitación de la anfotericina B liposomal inyectable de 50 mg.

La anfotericina B NO es compatible con solución salina y no debe reconstituirse ni diluirse con solución salina ni administrarse a través de una vía intravenosa que se haya utilizado previamente para solución salina, a menos que primero se enjuague con solución de dextrosa (5 %, 10 % o 20 %) para infusión. Si esto no es factible, la anfotericina B debe administrarse a través de una vía separada.

NO mezcle la anfotericina B con otros medicamentos o electrolitos. Se debe observar estrictamente la técnica aséptica en toda manipulación, ya que no hay conservantes ni agentes bacteriostáticos en la Inyección de Anfotericina B Liposomal 50 mg, ni en los materiales especificados para la reconstitución y dilución.

La anfotericina B debe ser reconstituida por personal debidamente capacitado.

Los viales de anfotericina B liposomal inyectable de 50 mg que contienen 50 mg de anfotericina B se preparan de la siguiente manera:

1. Añada 12 ml de agua estéril para inyección a cada vial de anfotericina B.
2. INMEDIATAMENTE después de agregar el agua, AGITE enérgicamente el vial durante 30 segundos para dispersar completamente la anfotericina B. Después de la reconstitución, el concentrado es una dispersión amarilla translúcida. Inspeccione visualmente el vial en busca de partículas y continúe agitando hasta que se obtenga la dispersión completa. No lo use si hay alguna evidencia de precipitación de materia extraña.
3. Extraiga el volumen calculado de anfotericina B reconstituida en una jeringa estéril utilizando el filtro de 5 micras proporcionado.
4. La solución para infusión se obtiene por dilución de la anfotericina B reconstituida dentro del rango recomendado de 1,00 mg/ml a 0,20 mg/ml de anfotericina B.

La dispersión debe protegerse de la luz durante la administración.

#### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacción específicos con la anfotericina B. Sin embargo, se sabe que los siguientes medicamentos interactúan con la anfotericina B y pueden interactuar con la anfotericina B.

Medicamentos nefrotóxicos:

La administración simultánea de anfotericina B liposomal para inyección con otros agentes nefrotóxicos (por ejemplo, ciclosporina, aminoglucósidos, polimixinas, tacrolimus y pentamidina) puede aumentar el potencial de toxicidad renal inducida por fármacos en algunos pacientes. Sin embargo, en pacientes que reciben ciclosporina y/o aminoglucósidos concomitantes, la anfotericina B liposomal para inyección se asoció con una nefrotoxicidad significativamente menor en comparación con la anfotericina B. Se recomienda un control regular de la función renal en pacientes que reciben anfotericina B liposomal para inyección con cualquier medicamento nefrotóxico.

Corticosteroides, corticotropina (ACTH) y diuréticos:

El uso concomitante de corticosteroides, ACTH y diuréticos (de asa y tiazídicos) puede potenciar la hipopotasemia.

Glucósidos digitálicos:

La anfotericina B liposomal para inyección La hipopotasemia inducida puede potenciar la toxicidad digitálica. Relajantes del músculo esquelético La hipopotasemia inducida por anfotericina B liposomal para inyección puede aumentar el efecto curariforme de los relajantes del músculo esquelético (p. ej., tubocurarina).

Antifúngicos:

No se ha observado evidencia de beneficio del uso de flucitosina con anfotericina B liposomal para inyección. Si bien se ha informado una sinergia entre la anfotericina y la flucitosina, el uso concomitante puede aumentar la toxicidad de la flucitosina al posiblemente aumentar su captación celular y/o alterar su excreción renal.

Agentes antineoplásicos:

El uso concomitante de agentes antineoplásicos puede aumentar el potencial de toxicidad renal, broncoespasmo e hipotensión. Los agentes antineoplásicos deben administrarse concomitantemente con precaución.

Transfusiones de leucocitos:

Se ha notificado toxicidad pulmonar aguda en pacientes que recibieron anfotericina B (como complejo de desoxicolato de sodio) durante o poco después de las transfusiones de leucocitos. Se recomienda que estas infusiones estén separadas el mayor tiempo posible y que se controle la función pulmonar.

Interferencia con el ensayo químico de fósforo:

Pueden producirse elevaciones falsas de fosfato sérico cuando las muestras de pacientes que reciben anfotericina B liposomal para inyección se analizan mediante el ensayo PHOSm (p. ej., utilizado en analizadores Beckman Coulter, incluido el Synchron LX20). Este ensayo está diseñado para la determinación cuantitativa de fósforo inorgánico en muestras de suero, plasma u orina humanos.

### **Uso en Embarazo y Lactancia:**

Fertilidad:

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto a la toxicidad para la reproducción.

Embarazo:

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas.

Las infecciones fúngicas sistémicas se han tratado con éxito en mujeres embarazadas con anfotericina B convencional sin efectos evidentes en el feto, pero el número de casos notificados es insuficiente para sacar conclusiones sobre la seguridad en el embarazo. Solo debe usarse durante el embarazo si los posibles beneficios que se derivan superan los riesgos potenciales para la madre y el feto.

Lactancia:

Se desconoce si la anfotericina B liposomal para inyección se excreta en la leche materna humana. La decisión de amamantar mientras recibe anfotericina B liposomal para inyección debe tener en cuenta el riesgo potencial para el niño, así como el beneficio de amamantar para el niño y el beneficio de la terapia con anfotericina B liposomal para inyección para la madre.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos de los efectos indeseables que se presentan a continuación pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

**Sobredosis:**

No se ha definido la toxicidad de la anfotericina B liposomal para inyección debido a una sobredosis aguda. Si ocurriera una sobredosis, suspenda la administración inmediatamente. Vigile cuidadosamente el estado clínico, incluida la función renal y hepática, los electrolitos séricos y el estado hematológico. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal no parecen afectar la eliminación de la anfotericina B liposomal para inyección.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: J02AA01.

Grupo farmacoterapéutico: Antinfecciosos para uso sistémico, Antimicóticos para uso sistémico. Antibióticos.

### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos:

La anfotericina B es un antibiótico antifúngico poliénico macrocíclico producido por *Streptomyces nodosus*. Es fungistática o fungicida según la concentración alcanzada en los fluidos corporales y la susceptibilidad del hongo. Se cree que la molécula actúa uniéndose a los esteroides en la membrana de la célula fúngica, con un cambio resultante en la permeabilidad de la membrana, lo que permite la fuga de una variedad de moléculas pequeñas. Las membranas de las células de los mamíferos también contienen esteroides, y se ha sugerido que el daño a las células humanas y las células fúngicas causado por la anfotericina B puede compartir mecanismos comunes. El resto lipofílico de la anfotericina permite que la molécula se integre en la bicapa lipídica de los liposomas. Los liposomas son vesículas esféricas cerradas formadas a partir de una variedad de sustancias anfífilas como los fosfolípidos. Los fosfolípidos se organizan en bicapas de membrana cuando se exponen a soluciones acuosas.

### Mecanismo de resistencia

La resistencia intrínseca, aunque rara, puede deberse principalmente a la disminución del ergosterol o a un cambio en el lípido objetivo, lo que conduce a una unión reducida de la anfotericina B a la membrana celular. Puntos de corte Los puntos de corte de EUCAST para L-AmB aún no se han establecido; sin embargo, la susceptibilidad a L-AmB puede diferir de la del desoxicolato de anfotericina B. La anfotericina B, el componente antifúngico de L-AmB, es activo in vitro contra muchas especies de hongos, la mayoría de las cepas de *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida* spp, *Blastomyces dermatidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii* y *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium marneffi*, y miembros del grupo de mohos mucormicetos que incluyen *Mucor mucedo*, *Rhizomucor* y *Rhizopus oryzae*. La mayoría de las especies fúngicas clínicamente importantes parecen ser susceptibles a la anfotericina B, aunque rara vez se ha informado resistencia intrínseca, por ejemplo, para algunas cepas de *S. schenckii*, *C. glabrata*, *C.krusei*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis* y *Aspergillus terreus*. Se ha demostrado que L-AmB es eficaz en modelos animales de leishmaniasis visceral (causada por *Leishmania infantum* y *Leishmania donovani*).

### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de la anfotericina B se ha establecido en varios 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 aleatorizados comparativos de anfotericina B frente a anfotericina B convencional en infecciones confirmadas por *Aspergillus* y *Candida* en los que la eficacia de ambos medicamentos fue equivalente. Tanto en pacientes neutropénicos febriles adultos como pediátricos con sospecha de infección fúngica, los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego demostraron que la anfotericina B administrada a 3 mg/kg/día es tan eficaz como la anfotericina B convencional. La eficacia de la anfotericina B en el tratamiento de la leishmaniasis visceral se ha demostrado claramente en una gran población de pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos.

Infecciones micóticas filamentosas invasivas (IFFI) incluyendo *Aspergillus* spp. La eficacia de la anfotericina B se ha demostrado en un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico como tratamiento de primera línea en adultos y niños (> 30 días de edad) inmunocomprometidos, principalmente neutropénicos, con IFFI comprobados o probables (estudio AmBiLoad).

Los pacientes fueron monitoreados durante 12 semanas. Se comparó un régimen de dosis estándar de 3 mg/kg/día (N=107) con un régimen de dosis de carga de 10 mg/kg/día (N=94) durante los primeros 14 días de tratamiento. Las tasas de respuesta general favorables fueron del 50 % de los sujetos en el grupo de dosis estándar y del 46

% de los sujetos en el grupo de dosis de carga en el conjunto de análisis modificado por intención de tratar. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La mediana del tiempo hasta la resolución de la fiebre fue similar en los grupos de dosis estándar y dosis de carga (6 y 5 días, respectivamente). Doce semanas después de la primera dosis de anfotericina B, la supervivencia fue del 72 % en el grupo de dosis estándar y del 59 % en el grupo de dosis de carga, una diferencia que no fue estadísticamente significativa.

#### Candidiasis invasiva

La anfotericina B (3 mg/kg/día) fue tan eficaz como la micafungina (100 mg/día [peso corporal > 40 kg] o 2 mg/kg/día [peso corporal ≤ 40 kg]) como tratamiento de primera línea de la candidemia y la infección invasiva. candidiasis en un estudio aleatorizado, doble ciego, multinacional de no inferioridad en adultos y niños. Se administraron anfotericina B y micafungina durante una mediana de 15 días. La respuesta global favorable fue del 89,5 % (170/190) en el grupo de anfotericina B y del 89,6 % (181/202) en el grupo de micafungina (por conjunto de análisis de protocolo). El subestudio pediátrico, en el que participaron 98 pacientes, de los cuales 57 tenían menos de 2 años (incluidos 19 bebés prematuros), mostró tasas de respuesta general favorables de: 88,1 % (37/42) para anfotericina B y 85,4 % (35/41) para micafungina (por conjunto de análisis de protocolo).

#### Mucormicosis invasiva (zigomicosis)

No existen ensayos clínicos aleatorizados a gran escala en mucormicosis.

El grupo de trabajo en zigomicosis de la Confederación Europea de Micología Médica (ECMM) recolectó prospectivamente casos de pacientes con zigomicosis, 130 pacientes recibieron Anfotericina B Liposomal (L-AMB) como terapia de primera línea, ya sea sola (68) o en combinación. En los pacientes que lo recibieron como único medicamento antimicótico, la tasa de supervivencia fue del 68%. En pacientes que se curaron, la mediana de duración del tratamiento fue de 55 días (rango 14-169 días) y la mediana de la dosis diaria fue de 5 mg/kg (rango 3-10 mg/kg), (Skiada et al; Clin Microbiol Infect 2011; 17 (12):1859-67).

En un estudio piloto prospectivo de dosis altas (10 mg/kg/día) de anfotericina B liposomal para el tratamiento inicial de la mucormicosis, 29 pacientes que recibieron 10 mg/kg/día tuvieron una mediana de duración del tratamiento de 13,5 días (rango 0-28 días). El criterio principal de valoración fue el éxito del tratamiento en la semana 4 o al final del tratamiento (si antes) y respondieron 12 (36 %) de los 33 pacientes evaluables, incluido el 18 % con respuesta completa; la tasa de respuesta aumentó al 45 % en la semana 12. La tasa de supervivencia fue del 62 % en la semana 12 y del 47 % en la semana 24 (Lanternier et al; J Antimicrob Chemother 2015; 70(11):3116-23).

#### Población pediátrica

El perfil farmacodinámico de Anfotericina B en pacientes pediátricos es consistente con el descrito en pacientes adultos. El perfil farmacocinético de la anfotericina B liposomal (L-AmB), basado en las concentraciones plasmáticas totales 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 L -AmB de 3 a 20 días. L-AmB tiene un perfil farmacocinético significativamente diferente al informado en la literatura para presentaciones convencionales de anfotericina B, con concentraciones plasmáticas de anfotericina B más altas (C<sub>max</sub>) y mayor exposición (AUC<sub>0-24</sub>) en comparación con la anfotericina B convencional. Después de la primera dosis y última dosis, los parámetros farmacocinéticos de la anfotericina B (media ± desviación estándar) oscilaron entre:

C máx.

7,3 µg/ml (± 3,8) a 83,7 µg/ml (± 43,0)

T ½	6,3 h (± 2,0) a 10,7 h (± 6,4)
AUC 0-24	27 µg.hr/ml (±14) a 555 µg.hr/ml (± 311)
Liquidación (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 mínimos y máximos no se relacionan necesariamente con las dosis más baja y más alta, respectivamente. Después de la administración de anfotericina B liposomal (L-AmB), el estado de equilibrio se alcanzó rápidamente (generalmente dentro de los 4 días posteriores a la administración).

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

**Absorción:**

La farmacocinética de anfotericina B después de la primera dosis de L-AmB parece no lineal, de modo que las concentraciones de anfotericina B son mayores que proporcionales con el aumento de la dosis. Se cree que esta respuesta a la dosis no proporcional se debe a la saturación del aclaramiento reticuloendotelial de L-AmB. No hubo una acumulación significativa del fármaco en el plasma tras la administración repetida de 1 a 7,5 mg/kg/día.

**Distribución:**

El volumen de distribución en el día 1 y en el estado estacionario sugiere que existe una amplia distribución tisular de la anfotericina B.

**Eliminación:**

Después de la administración repetida de L-AmB, la vida media de eliminación terminal ( $t_{1/2\beta}$ ) de la anfotericina B fue de aproximadamente 7 horas. No se ha estudiado la excreción de L-AmB. Se desconocen las vías metabólicas de la anfotericina B y la L-AmB. Debido al tamaño de los liposomas, no hay filtración glomerular ni eliminación renal de L-AmB, lo que evita la interacción de la anfotericina B con las células de los túbulos distales y reduce el potencial de nefrotoxicidad que se observa con las presentaciones convencionales de anfotericina B.

**Poblaciones especiales:**

**Insuficiencia renal:** No se ha estudiado formalmente el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de L-AmB. Los datos sugieren que no es necesario ajustar la dosis en pacientes sometidos a hemodiálisis o procedimientos de filtración; sin embargo, se debe evitar la administración de L-AmB durante el procedimiento.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

La inyección de anfotericina B liposomal 50 mg es incompatible con soluciones salinas y no se puede mezclar con otros medicamentos o electrolitos.

Dado que la anfotericina B liposomal inyectable 50 mg no contiene ningún agente bacteriostático, desde el punto de vista microbiológico, el producto reconstituido o diluido debe utilizarse inmediatamente. No congelar

Período de validez después de la dilución con dextrosa:

Bolsas de infusión de PVC o poliolefina: 25 ± 2 °C expuestas a la luz ambiental o a 2 - 8 °C. No congelar.

Diluyente	Dilución	Concentración de	Máximo duración de	Máximo duración de

		Anfotericina B mg/ml	almacenamiento a 2- 8 °C	almacenamiento en 25 ± 2 °C
Dextrosa 5%	1 en 2	2,0	7 días	48 horas
	1 en 8	0,5	7 días	48 horas
	1 en 20	0,2	4 días	24 horas
Dextrosa 10%	1 en 2	2,0	48 horas	72 horas
Dextrosa 20%	1 en 2	2,0	48 horas	72 horas

**Fecha de aprobación/revisión del texto:** 30 de noviembre de 2023.