

FICHA TÉCNICA

Anfotericina B

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.

Anfotericina B Combino Pharm 50 mg polvo para solución para perfusión EFG.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Cada vial de Anfotericina B Combino Pharm contiene 50 mg de anfotericina B (DCI).
Para excipientes ver apartado 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA.

Polvo para solución para perfusión.
Es un polvo liofilizado y apirógeno de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS.

4.1 Indicaciones terapéuticas.

Anfotericina B está indicado en el tratamiento de pacientes con infecciones fúngicas progresivas de potencial riesgo vital. Este medicamento no debe utilizarse para tratar infecciones fúngicas no invasivas.

Anfotericina B está indicado para tratar específicamente las infecciones fúngicas de potencial riesgo vital causadas por especies sensibles de los géneros: *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, los agentes de la mucormicosis incluyendo las especies sensibles de los géneros *Absidia*, *Mucor* y *Rhizopus* y aquellas especies sensibles de los géneros de *Conidiobolus* y *Basidiobolus* y *Sporothrix*.

Anfotericina B puede ser útil en el tratamiento de la leishmaniosis mucocutánea americana, pero no es de elección como terapia inicial.

Anfotericina B puede administrarse en pacientes inmunocomprometidos con fiebre persistente en los que ha fracasado la terapia con los antibacterianos apropiados.

4.2 Posología y forma de administración.

Anfotericina B Combino Pharm debe administrarse por infusión intravenosa lenta. La infusión intravenosa debe administrarse durante un período de 2 a 6 horas aproximadamente, teniendo en cuenta las precauciones habituales en los tratamientos intravenosos. La concentración recomendada para la infusión intravenosa es de 0,1 mg/ml

Ya que la tolerancia es muy variable para cada paciente, la dosificación de anfotericina B debe ser individualizada y ajustada a las necesidades específicas de cada paciente. La terapia se inicia normalmente con una dosis de 0.25 mg/Kg/día, administrada durante un período de 2 a 6 horas. Aunque no se ha probado que sea un indicador fidedigno de intolerancia, es preferible administrar una dosis inicial de prueba (1 mg en 20 ml de solución de dextrosa al 5%) por vía intravenosa durante un período de 20 a 30 minutos. Cada 30 minutos durante 2- 4 horas deben controlarse la temperatura del paciente, pulso, respiración y presión arterial. Los pacientes con

una progresión rápida y grave de la infección fúngica, con buena función cardiopulmonar y que toleran la dosis de prueba sin reacciones graves, pueden recibir 0,3 mg/Kg de anfotericina B intravenosa durante un período de 2 a 6 horas. En pacientes con afectación cardiopulmonar o una reacción grave a la dosis de prueba se recomienda una segunda dosis menor, esto es, de 5 a 10 mg. Las dosis pueden aumentarse en 5 ó 10 mg/día hasta una dosis diaria final de 0,5 a 1 mg/Kg.

No se dispone de suficientes datos procedentes de ensayos clínicos adecuados para definir la dosis total y la duración del tratamiento necesaria para la erradicación de micosis específicas. Se desconoce la dosis óptima. La dosis total diaria puede variar hasta 1,0 mg/Kg/día, o hasta 1,5 mg/Kg en días alternos para las infecciones graves causadas por patógenos menos sensibles.

No debe excederse una dosis total diaria de 1,5 mg/Kg. Las sobredosis de Anfotericina B pueden conducir a parada cardiorespiratoria.

La duración del tratamiento de las micosis profundas puede ser de 6 a 12 semanas o incluso más.

Candidiasis: En infecciones diseminadas y/o profundas por *Candida*, la dosis usual de Anfotericina B es de 0.4 a 0.6 mg/kg/día durante 4 ó más semanas. Dosis superiores a 1 mg/kg/día pueden emplearse dependiendo de la gravedad de la infección. Se debe administrar hasta que se consiga una mejoría clínica evidente, pudiendo necesitarse en adultos dosis totales acumulativas de hasta 2-4 g. Dosis bajas (0.3 mg/kg/día) pueden emplearse en circunstancias especiales.

Criptococosis: El tratamiento con Anfotericina B en pacientes no inmunodeprimidos puede requerir dosis de 0.3 mg/kg/día durante periodos aproximados de 4 a 6 semanas o hasta que los cultivos semanales sean negativos durante un mes. En pacientes inmunodeprimidos y/o en aquellos con meningitis la Anfotericina B puede darse en combinación con otros agentes antifúngicos durante 6 semanas. Las dosis diarias de Anfotericina B pueden ser incrementadas en los casos de pacientes gravemente enfermos o pacientes que reciben sólo Anfotericina B.

Los pacientes con meningitis criptocócica y SIDA pueden requerir dosis altas (0.7-0.8 mg/kg/día) y el tratamiento puede ampliarse a 12 semanas. En pacientes con SIDA en los que se negativiza los cultivos tras un curso de tratamiento estándar, puede considerarse una terapia crónica supresiva, por ejemplo de 1 mg/ kg semanalmente.

Coccidiomicosis: las coccidiomicosis primarias requieren un tratamiento con Anfotericina B en dosis de 1 a un máximo de 1.5 mg/kg/día, pudiéndose alcanzar dosis totales de 0.5 a 2.5 g en adultos dependiendo de la gravedad o el lugar de la infección. En meningitis nacoccidiales puede ser necesaria la administración sistémica e intratecal, tal como se descubre en la bibliografía.

Blastomicosis: los pacientes con enfermedad grave en blastomicosis requieren dosis de Anfotericina B de 0.3 a 1 mg/kg/día hasta una dosis total acumulada de 1.5 a 2.5 g en adultos.

Histoplasmosis: En histoplasmosis pulmonares crónicas o diseminadas, las dosis aproximadas recomendadas son de 0.5 a 1 mg/kg/día o hasta un total acumulado de 2 a 2.5 g para adultos.

Aspergilosis: la aspergilosis ha sido tratada con Anfotericina B vía intravenosa durante periodos hasta de 11 meses. Las dosis de 0.5 a 1 mg/kg/ día o superiores y dosis acumuladas de 2 a 4 g en adultos pueden ser necesarias en infecciones graves (ej: neumonia o fungemia)

La duración del tratamiento para micosis profundas puede ser de 6 a 12 semanas o más.

Mucormicosis rinocerebral: Esta enfermedad fulminante, generalmente ocurre asociada a una cetoacidosis diabética. Es imprescindible conseguir con rapidez la restauración del control de la diabetes, para que el tratamiento con Anfotericina B tenga éxito. Ya que el curso de la mucormicosis rinocerebral puede ser rápidamente mortal, la terapia debe ser más agresiva que en otros tipos de micosis más lentas o sabiendo las dosis empleadas de Anfotericina B de 0.7 a 1.5 mg/kg por día.

Uso pediátrico: No se han realizado estudios en pacientes pediátricos para establecer la eficacia y seguridad. Las infecciones fúngicas sistémicas han sido tratadas en pacientes pediátricos a dosis comparables a las recomendadas en adultos y modificadas en base al peso corporal sin que se hayan comunicado efectos adversos inesperados.

Uso en ancianos: No es necesario un ajuste de dosis en este grupo de población.

Uso en enfermos renales: La dosificación es comparable a la de los pacientes con función renal normal en base al peso corporal; sin embargo, al tratarse se un fármaco potencialmente nefrotóxico, debe monitorizarse la función renal de estos pacientes antes de comenzar el tratamiento y posteriormente una vez cada semana durante la terapia. En pacientes con diálisis renal, anfotericina B debe administrarse una vez finalizada la misma; aunque si la situación del paciente lo requiere se puede administrarse durante la misma. Deben monitorizarse regularmente los niveles de potasio y magnesio.

Uso en enfermos hepáticos: La dosificación es comparable a la de los pacientes con función renal normal en base al peso corporal.

4.3 Contraindicaciones.

Anfotericina B está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la anfotericina B o a cualquier componente de la formulación a menos que, bajo criterio médico, el proceso que requiere tratamiento sea de riesgo vital y tratable únicamente con anfotericina B.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.

La anfotericina B debe ser administrada solamente por vía intravenosa, y en pacientes bajo estricto control por personal médico especializado. Debe reservarse para el tratamiento en pacientes con infecciones fúngicas progresivas de potencial riesgo vital ocasionadas por organismos sensibles.

Cuando se administra por primera vez anfotericina B por vía intravenosa son comunes las reacciones agudas que incluyen escalofríos, fiebre, anorexia, náuseas, vómitos, cefaleas, mialgia, artralgia e hipotensión.

Debe evitarse la infusión intravenosa **rápida**, de duración inferior a una hora, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, ya que se ha asociado con hiperpotasemia y arritmias (Ver 4.2 Posología y forma de administración).

Aunque algunos pacientes pueden tolerar la dosis completa de anfotericina B endovenosa sin dificultad, la mayoría presentan cierta intolerancia, en particular durante el inicio del tratamiento. Puede mejorarse la tolerancia mediante la administración de aspirina, otros antipiréticos (como, paracetamol), antihistamínicos o antieméticos. En algunos pacientes se ha utilizado meperidina (25-50 mg IV) para disminuir la duración o intensidad de los escalofríos y la fiebre que aparecen tras el tratamiento con anfotericina B.

La administración intravenosa de dosis pequeñas de adreno-corticosteroides inmediatamente antes o durante la infusión de la anfotericina B puede ayudar a disminuir las reacciones febriles. La dosis y duración de este tratamiento con corticoides deben ser las mínimas posibles.

La adición de heparina (1000 unidades por infusión), la rotación del sitio de inyección, el uso de agujas epicraneales pediátricas y la terapia en días alternos pueden reducir la incidencia de tromboflebitis. La extravasación puede producir irritación.

Se ha comunicado la aparición de leucoencefalopatía tras el uso de anfotericina B en pacientes que recibieron radiación corporal total.

Debe realizarse un seguimiento frecuente de la función renal durante el tratamiento con anfotericina B. Se recomienda además realizar controles de la función hepática, electrolitos séricos (especialmente magnesio y potasio) y recuentos sanguíneos de forma periódica. Estos resultados serán una referencia para futuros ajustes de dosis (ver 4.2. posología y forma de administración).

Siempre que se interrumpa la medicación durante más de 7 días, la terapia debe reanudarse comenzando con el nivel de dosis más bajo, por ejemplo 0,25 mg/Kg de peso, y realizar un incremento gradual, tal y como se especifica en el apartado 4.2 Posología y forma de administración.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

En la administración concomitante con anfotericina B, pueden producirse interacciones con los siguientes medicamentos:

Otras medicaciones nefrotóxicas, por ejemplo cisplatino, pentamidina, aminoglucósidos y ciclosporina, pueden aumentar el potencial nefrotóxico, por lo que sólo deben utilizarse de forma concomitante con extrema precaución, monitorizando la función renal.

Corticosteroides y corticotropina (ACTH) pueden potenciar la hipocaliemia inducida por la anfotericina B. El uso simultáneo de estos medicamentos debe realizarse con precaución, realizando determinaciones periódicas de potasio en suero y vigilando la función cardíaca.

Agentes cuyos efectos tóxicos pueden verse incrementados por la hipocaliemia, por ejemplo glucósidos digitálicos, relajantes del músculo esquelético y agentes antiarrítmicos. El uso simultáneo de estos medicamentos debe realizarse con precaución, realizando determinaciones periódicas de potasio en suero y vigilando la función cardíaca.

El uso concomitante de **flucitosina** puede aumentar la toxicidad por flucitosina, posiblemente por el incremento de la recaptación celular y/o la alteración de su excreción renal. La biterapia puede realizarse disminuyendo la dosis de anfotericina B, disminuyendo el riesgo de nefrotoxicidad.

Transfusiones de leucocitos: aunque no se ha observado en todos los estudios, se han descrito reacciones pulmonares agudas en pacientes en tratamiento con la anfotericina B durante o poco tiempo después de finalizar transfusiones de leucocitos, por ello es recomendable espaciar la transfusión de la administración de Anfotericina B lo máximo posible y controlar la función pulmonar.

Antimicóticos azoles: Pueden inducir resistencia a la Anfotericina por antagonismo de sus funciones.

Zidovudina: Hay estudios en los que se ha registrado potenciación de la mielo y nefrotoxicidad.

4.6 Embarazo y lactancia.

No se dispone de datos clínicos de Anfotericina B en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no muestran efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal.

Se debe tener precaución en la prescripción a mujeres embarazadas.

Se desconoce si la anfotericina B se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y considerando la potencial toxicidad de anfotericina B, se desaconseja su utilización durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No se dispone de datos acerca del efecto de Anfotericina B Combino Pharm sobre la capacidad para conducir vehículos.

4.8 Reacciones adversas.

Las reacciones adversas aparecen durante los dos primeros días de tratamiento.

A continuación se presenta el listado de reacciones adversas en función de los sistemas afectados y en orden decreciente de frecuencia según los criterios: muy comunes (> 1/10), comunes (>1/100, < 1/10), infrecuentes (>1/1000, <1/100), raros (>1/10000, < 1/1000) y muy raros (<1/10000).

Generales

Muy comunes Fiebre (a veces acompañada de escalofríos que aparecen normalmente de 15 a 20 minutos tras el inicio del tratamiento); malestar; pérdida de peso.

Infrecuentes Sofocos.

Sistema digestivo

Muy comunes Anorexia, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, dolor epigástrico (calambres).

Comunes Gastroenteritis hemorrágica, melena

Infrecuentes Anomalías en las pruebas de función hepática, ictericia, fallo hepático agudo.

Sistema respiratorio

Infrecuentes Disnea, broncoespasmo, edema pulmonar no cardiogénico, neumonitis por hipersensibilidad.

Sistema nervioso

Muy común Cefalea

Comunes Convulsiones, pérdida de audición, tinnitus, vértigo transitorio, visión borrosa o diplopía, neuropatía periférica, encefalopatía (Ver 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo), otros síntomas neurológicos

| | | |
|---|------------------------|---|
| Sistema Dermatológico, reacciones alérgicas y locales. | Muy comunes Comunes | Dolor en el lugar de inyección con o sin flebitis o tromboflebitis. Reacciones anafilactoides y otras reacciones alérgicas: rash, particularmente maculopapular; prurito |
| Sistema musculoesquelético | Muy comunes | Dolor generalizado, incluyendo mialgias y artralgias |
| Sistema cardiovascular | Infrecuentes | Parada cardíaca; arritmias, incluyendo fibrilación ventricular; insuficiencia cardíaca; hipertensión; hipotensión; shock |
| Sistema sanguíneo y linfático | Muy comunes Comunes | Anemia normocítica normocrómica Agranulocitosis, alteraciones de la coagulación, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, leucocitosis |
| Sistema renal | Muy comunes | Deterioro y anomalías de la función renal, incluyendo: azotemia, elevación de la creatinina sérica, hipocaliemia, hipostenuria, acidosis tubular renal y nefrocalcinosis. Generalmente mejoran con la interrupción de la terapia. Sin embargo, pueden aparecer frecuentemente algunos trastornos permanentes, especialmente en aquellos pacientes que han recibido una dosis acumulada elevada de anfotericina B (superiores a 5 g). La terapia concomitante con diuréticos puede predisponer a la insuficiencia renal, mientras que la repleción o suplementación de sodio puede reducir la incidencia de nefrotoxicidad. |
| | Comunes | Hipomagnesemia, hipercaliemia, fracaso renal agudo, anuria, oliguria |

Durante los estudios de farmacovigilancia postcomercialización se ha producido de forma infrecuente síndrome de Steven- Johnson.

4.9 Sobredosificación.

La sobredosis de anfotericina puede ocasionar parada cardiorrespiratoria. Si se sospecha sobredosis, debe suspenderse el tratamiento, vigilar la situación clínica del paciente (función cardiorrespiratoria, renal, hepática, parámetros hematológicos, electrolitos y séricos) y administrar el tratamiento de soporte que sea necesario. La anfotericina B no se elimina mediante hemodiálisis. Previamente a la reinstauración del tratamiento, la situación del paciente debe ser estable (incluyendo la corrección de las alteraciones electrolíticas, etc.)

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

5.1 Propiedades farmacodinámicas.

Anfotericina B es un antibiótico antifúngico del grupo de los polienos.

La Anfotericina B presenta una acción fungistática o fungicida dependiendo de la concentración presente en los fluidos corporales y de la susceptibilidad del hongo.

La Anfotericina B actúa uniéndose a los esteroides, principalmente ergosterol, presentes en la membrana celular de los hongos sensibles, produciendo un aumento de la permeabilidad de la membrana lo que ocasiona una pérdida de los componentes intracelulares. Como las células de

los mamíferos también contienen esteroides es probable que este medicamento pudiera causar lesiones a las células fúngicas y a las células humanas mediante un mecanismo común.

La anfotericina B presenta un alto grado de actividad frente a muchas especies de hongos. *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* y *Aspergillus fumigatus* son inhibidos por concentraciones de anfotericina B en un rango entre 0.03 y 1.0 mcg/ml *in vitro*. Este antibiótico no tiene efecto sobre bacterias, rickettsias y virus.

La anfotericina B también es activa frente a algunos protozoos como *Leishmania*.

5.2 Propiedades farmacocinéticas.

En adultos, con dosis repetidas de aproximadamente 0,5 mg/Kg/día, las concentraciones plasmáticas pico medias están en un rango entre 0,5 a 2 mcg/ml. Tras una semivida plasmática inicial de 24 horas, la semivida de eliminación es de, aproximadamente, 15 días.

La anfotericina B circulante en plasma se une en gran proporción (90%) a las proteínas plasmáticas y se dializa escasamente. Aproximadamente, dos terceras partes de la concentraciones plasmáticas simultáneas se han detectado en los líquidos pleural, peritoneal, sinovial y humor acuoso. Las concentraciones en el líquido cefalorraquídeo en pocas ocasiones superan el 2,5% de las plasmáticas o no son detectables. La anfotericina B penetra muy poco en el humor vítreo o en el líquido amniótico normal.

La anfotericina B se excreta muy lentamente por los riñones, eliminándose un 2 a 5% de la dosis administrada en la forma biológicamente activa. La excreción biliar puede representar una importante vía de eliminación. Los niveles sanguíneos no se afectan por enfermedad hepática o renal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. Tampoco hay estudios para determinar la mutagenicidad o si esta medicación afecta a la fertilidad en machos o hembras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes.

Desoxicolato sódico, fosfato disódico y fosfato sódico monobásico.

6.2 Incompatibilidades.

No reconstituir con soluciones salinas. El uso de cualquier otro diluyente que no sean los recomendados o la presencia en el diluyente de un agente bacteriostático (por ejemplo, alcohol bencílico) puede producir la precipitación del antibiótico.

6.3 Período de validez.

El polvo de Anfotericina B Combino Pharm para inyección conservado en su envase original es estable durante un período de 18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación.

Anfotericina B Combino Pharm debe conservarse a temperatura entre 2 y 8 °C (en nevera), protegido de la luz. Una vez preparada la solución (5 mg de anfotericina B por ml tras la reconstitución, puede almacenarse 8 horas a 24°C y 24 horas en nevera (de 2 a 8°C), con una pérdida mínima de potencia y claridad. Las soluciones preparadas para la infusión

intravenosa (0,1 mg o menos de anfotericina B por ml) deben administrarse inmediatamente después de la preparación y no necesitan ser protegidas de la luz durante la administración.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente.

Vial de vidrio tipo I con tapón de goma y precinto metálico de aluminio.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación.

Preparación de las soluciones

Reconstitución: Se prepara una solución inicial a una concentración de 5 mg de anfotericina B por ml, mediante una inyección rápida de 10 ml de agua estéril para inyección USP sin agente bacteriostático, directamente sobre el polvo liofilizado, utilizando una jeringuilla y aguja estéril (mínimo 20 gauge). Agitar el vial inmediatamente hasta que la solución coloidal se clarifique. La solución para infusión intravenosa se obtendrá por dilución de la cantidad suficiente de la solución preparada con una solución de dextrosa al 5% para inyección USP de modo que la concentración final sea de 0,1 mg de anfotericina B por ml. Antes de utilizar la dextrosa para inyección, debe determinarse su pH, que debe ser superior a 4,2. El pH de la dextrosa para inyección comercial suele ser superior a 4,2 pero, si es menor de 4,2, deben añadirse 1 ó 2 ml de tampón a la dextrosa para inyección antes de utilizarla para diluir la solución concentrada de Anfotericina B. El tampón recomendado tiene la siguiente composición:

Fosfato sódico dibásico (anhidro): 1,59 g



Fosfato sódico monobásico (anhidro): 0,96 g

Agua para inyección USP, c.s. 100 ml

El tampón debe esterilizarse antes de añadirlo a la dextrosa para inyección, por técnicas de filtración esterilizante o mediante autoclave durante 30 minutos a 15 lb de presión (121°C).

Debe controlarse estrictamente la asepsia en la técnica de preparación del tampón y de la infusión, ya que no contiene conservantes o agentes bacterisostáticos en el antibiótico o en los materiales usados para preparar la administración. **Todo el contacto con el vial o con los diluyentes debe hacerse con una aguja estéril.**

No utilizar el concentrado inicial o la solución para infusión si hay alguna evidencia de precipitación o material extraño en cualquiera de ellos.

Puede utilizarse un filtro de membrana para la infusión intravenosa de anfotericina B; sin embargo, el diámetro medio de poro del filtro no debe ser menor de 1,0 micras para asegurar el paso de la dispersión coloidal.

Cualquier material no utilizado debe ser desechado.

7. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

COMBINO PHARM S.L., c/ Fructuós Gelabert, 6-8 08970 Sant Joan Despí, Barcelona.

8. NUMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO