

ANFORICIN B

anfotericina B

Polvo Liofilizado Inyectable – 50 mg

FORMA FARMACÉUTICA:
Polvo Liofilizado Inyectable + Solución Diluyente

PRESENTACIÓN:
Caja con 25 frascos-ampolla con 50 mg de Polvo Liofilizado + 25 ampollas con Solución Diluyente.

COMPOSICIÓN:
Polvo Liofilizado - 50 mg
Cada frasco-ampolla contiene:
Anfotericina B 50,0 mg
(Excipientes: desoxicolato de sodio, fosfato de sodio di-básico, fosfato de sodio monobásico, hidróxido de sodio y ácido clorhídrico).
Diluyente:
Cada ampolla de 10 ml contiene:
Agua para Inyectables c.s.p. 10,0 ml

Características Farmacológicas

ANFORICIN B contiene anfotericina B, antibiótico antifúngico poliénico, derivado de *Streptomyces nodosus*

Mecanismo de acción

El antibiótico es fungistático o fungicida según la concentración obtenida en los fluidos corporales y la sensibilidad de los hongos. Actúa por unión a los esteroides de la membrana celular del hongo sensible, alterando la permeabilidad de la membrana y provocando extravasamiento de los componentes intracelulares. Las membranas de animales superiores también contienen esteroides lo cual sugiere que el daño a las células humanas y a las de hongos puede producirse por mecanismos comunes.

Farmacocinética

En adultos recibiendo dosis repetidas de aproximadamente 0,5 mg/kg/día se encuentran picos medios de concentración plasmática que varían entre 0,5 y 2 mcg/mL. La vida media de eliminación es de aproximadamente 15 días, luego de una vida media plasmática de eliminación inicial de aproximadamente 24 horas. La información sobre farmacocinética en niños es escasa.

La anfotericina B circulante está altamente ligada (90%) a las proteínas plasmáticas y es poco dializable. Aproximadamente 2/3 de la concentración plasmática obtenida se han detectado en los fluidos de pleura inflamada, peritoneo, sinovial y humor acuoso.

Las concentraciones en líquido cefalorraquídeo raramente exceden a 2,5% de aquellas encontradas en plasma, o no se detectan. Pequeñas cantidades de anfotericina B penetran el humor vítreo o en el fluido amniótico normal. No se conocen los detalles completos sobre la distribución tisular, sin embargo el hígado aparenta ser el mayor punto de almacenamiento tisular.

La anfotericina B se excreta lentamente por los riñones, eliminando 2 a 5% de la dosis administrada, de forma biológicamente activa. Luego de la suspensión del tratamiento la droga se puede detectar en la orina durante un período de 3 a 4 semanas, debido a su lenta eliminación. La excreción biliar puede representar una importante vía de eliminación. No se conocen detalles de otras vías metabólicas.

Resultados de eficacia

La anfotericina B presenta una elevada actividad in vitro contra numerosas especies de hongos. Concentraciones de anfotericina B entre 0,03 y 1,0 mcg/mL inhiben in vitro especies tales como *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, especies de *Candida*, *Rhodotorula*, *Blastomyces dermatitidis* y *Sporotrix schenckii*. *Mucor mucedo* y *Aspergillus fumigatus*. Se han descrito algunas cepas resistentes de *Candida*, aisladas de pacientes inmunocomprometidos recibiendo tratamientos prolongados con anfotericina B. La anfotericina B no es eficaz contra bacterias, rickettsias o virus.

Indicaciones

ANFORICIN B®, uso intravenoso, está indicado para el tratamiento de pacientes con infecciones progresivas causadas por hongos, potencialmente graves como aspergilosis; blastomicosis; candidiasis diseminada; coccidioidomicosis; criptococosis; endocarditis fúngica; endoftalmítis candidiásica; infecciones intra-abdominales, incluso peritonitis relacionadas y no relacionadas con el proceso de diálisis; leishmaniasis mucocutánea, si bien no es droga de tratamiento primario; meningitis criptocócica; meningitis fúngica de otros orígenes; mucormicosis (ficomicosis); septicemia fúngica; esporotricosis diseminada; infecciones fúngicas de las vías urinarias; meningoencefalitis amebiana primaria; paracoccidioidomicosis. Este fármaco no debe ser usado en el tratamiento de infecciones fúngicas no invasivas. ANFORICIN B no es eficiente contra bacterias, rickettsias y virus.

El producto puede ser administrado en pacientes inmunocomprometidos con fiebre persistente o en los que no hubo éxito en la respuesta a la terapia antibacteriana adecuada.

Contraindicaciones

ANFORICIN B está contraindicado en insuficiencia renal y en pacientes que hayan demostrado hipersensibilidad a la anfotericina B o a algún otro componente de formulación, pero dependiendo de la severidad del caso, el clínico puede considerar el factor riesgo-beneficio en estos pacientes.

Modo de uso y cuidados de conservación una vez abierto

Instrucciones de uso

El polvo estéril y liofilizado se presenta en frasco conteniendo 50 mg de ANFORICIN B, adicionados de desoxicolato de sodio y tampón, acompañados del diluyente. El contenido del frasco debe ser diluido, con agitación, en el diluyente (10 mL) que acompaña el frasco - ampolla, obteniéndose una concentración de 5 mg/mL. Para obtener una solución con concentración final de 0,1 mg/mL se debe adicionar 490 mL de solución acuosa de glucosa 5%.

Atención: No se debe usar soluciones de cloruro de sodio o

conservadores porque provocan precipitación del antibiótico. Antes de la aplicación de la anfotericina B se debe evitar lavar el catéter con solución fisiológica. Para este caso, se recomienda usar Solución glucosada al 5%. Las soluciones que presenten algún precipitado o materiales extraños deben ser rechazadas. El medicamento debe ser protegido contra la luz durante la administración.

Estabilidad del producto reconstituido: Después de la reconstitución, las soluciones concentradas (5 mg/ml) en agua para inyectables, mantienen su potencia durante 24 horas a temperatura ambiente y protegidas de la luz, o por una semana en refrigerador. Las soluciones diluidas para infusión intravenosa (0,1 mg/ml o menos) en glucosa a 5% inyectable deben ser utilizadas inmediatamente después de efectuada la dilución.

Información adicional: La preparación reconstituida es una suspensión coloidal. Por esto, los filtros de membrana en la línea de infusión intravenosa podrán extraer cantidades de medicamento clínicamente significativas. En caso intercalarse filtros de membrana en la línea, el diámetro medio del poro deberá ser de 1 micra, o mayor.

Posología

ANFORICIN B debe ser administrado por infusión intravenosa lenta, aplicado durante un período de aproximadamente dos a seis horas, observando las precauciones usuales para la terapia intravenosa. La concentración recomendada para infusión es 0,1 mg/ml (1 mg/10 ml). La tolerancia de los pacientes a ANFORICIN B es muy variada y la dosis debe ser ajustada a las necesidades individuales de cada paciente (por ejemplo: lugar e intensidad de la infección, agente etiológico, etc.). Normalmente, la terapia se inicia con una dosis diaria de 0,25 mg/kg de peso corporal, administrada en un período de 2 a 6 horas en forma intravenosa. Aún si no está comprobado un pronóstico de intolerancia, se recomienda aplicar una dosis inicial de prueba (1mg en 20 ml de solución de glucosa a 5%), administrada de modo intravenoso (IV) por 20 a 30 minutos. Se debe registrar la temperatura, pulso, respiración y presión arterial del paciente cada 30 minutos durante 2 hasta 4 horas. Un paciente con una infección por hongos grave y rápidamente progresiva con buena función cardio-pulmonar y que tolere la dosis de prueba sin una reacción grave, puede recibir 0,3 mg/kg de anfotericina B intravenosa por un período de 2 hasta 6 horas. Una segunda dosis más baja, i.e. 5 a 10 mg, es recomendada a pacientes con disfunción cardio-pulmonar o que presentaron reacción grave a la dosis de prueba. Las dosis pueden ser gradualmente aumentadas en 5 a 10 mg/día hasta una dosis diaria final de 0,5 a 1,0 mg/kg.

Actualmente, los datos disponibles son insuficientes para definir la dosis total y duración del tratamiento para la erradicación de micosis específicas (por ej. mucormicosis). La dosis diaria total puede llegar a 1,0 mg/kg de peso corporal o hasta 1,5 mg/kg cuando se administra en días alternados en infecciones causadas por patógenos menos sensibles.

Atención: La dosis total diaria nunca deberá exceder a 1,5 mg/kg. Una sobredosis de anfotericina B puede resultar en paro cardio-respiratorio (ver Sobredosis).

Candidiasis: En infecciones diseminadas y/o graves por *Candida*, las dosis usuales de anfotericina B varían de 0,4 a 0,6 mg/kg/día por 4 semanas o más. Pueden ser necesarias dosis de hasta 1 mg/kg/día dependiendo de la gravedad de la infección. El tratamiento se continúa hasta que se observe claramente una mejora clínica, pudiendo ser necesario administrar dosis acumulativas totales de hasta 2 a 4 g en adultos. En circunstancias especiales se puede aplicar dosis menores (0,3 mg/kg/día), por ejemplo en casos de esofagitis (causada por *Candida*) resistente a terapia local o cuando se usa la anfotericina B asociada a otros agentes antifúngicos.

Criptococosis: La terapia con anfotericina B en pacientes no inmunodeprimidos normalmente requiere dosis de 0,3 mg/kg/día por períodos de aproximadamente 4 a 6 semanas o hasta que los cultivos semanales den resultados negativos durante un mes. En pacientes inmunodeprimidos y/o en aquellos con meningitis, se puede administrar la anfotericina B en asociación con otros agentes antifúngicos por 6 semanas. Puede necesitarse dosis diarias de anfotericina B mayores en pacientes gravemente enfermos o en paciente con tratamiento solamente con anfotericina B.

En pacientes con meningitis criptocócica y con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) se puede necesitar usar dosis mayores (0,7 a 0,8 mg/kg/día) y el tratamiento se puede extender por 12 semanas. En pacientes que desarrollaron SIDA, cuyos cultivos dan resultado negativo después de un ciclo de tratamiento, se puede considerar una terapia crónica supresora, por ejemplo de 1 mg/kg/semana.

Coccidiomicosis: En coccidiomicosis primaria que requiera tratamiento, se administra anfotericina B en dosis de 1,0 hasta un máximo de 1,5 mg/kg/día, con dosis acumuladas de 0,5 a 2,5 g en adultos, dependiendo de la gravedad y lugar de la infección. En la meningitis coccidial puede ser necesarias administraciones sistémica e intratecal, de acuerdo con las referencias (por ej. Stevens, D.A. capítulo 244 de Principles and Practice of Infectious Diseases, 3 ed. Mandell, Douglas, Bennett, Churchill Livingstone, New York, 1990).

Blastomicosis: En pacientes gravemente enfermos por blastomicosis se recomiendan dosis de 0,3 a 1 mg/kg/día, con dosis acumulada de 1,5 a 2,5 g en adultos.

Histoplasmosis: En casos de histoplasmosis pulmonar crónica o diseminada, se recomienda generalmente dosis aproximadas de 0,5 a 1 mg/kg/día, con dosis acumulada de 2 a 2,5 g en adultos.

Aspergilosis: La aspergilosis se ha tratado con anfotericina B vía I.V. por períodos de hasta 11 meses. En casos de infecciones graves (por ej. neumonía o fungemia) puede ser necesario dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día o más y dosis acumuladas de 2 a 4 g, en adultos. La duración del tratamiento para micosis graves puede ser de 6 a 12 semanas o más.

Mucormicosis rinocerebral: Esta enfermedad fulminante generalmente ocurre en asociación con cetoacidosis diabética. Es imperativo que se realice una rápida recuperación del control diabético

para que el tratamiento con anfotericina B sea exitoso. Dado que la mucormicosis rinocerebral generalmente sigue un curso fatal, la conducta terapéutica debe ser necesariamente más agresiva que la usada en micosis mas indolentes y las dosis de anfotericina B típicamente varían de 0,7 a 1,5 mg/kg/día.

Advertencias

La anfotericina B puede ser el único tratamiento eficaz disponible para las infecciones fúngicas potencialmente fatales. En cada caso debe evaluarse los posibles beneficios en términos de sobrevida contra los posibles riesgos y efectos adversos peligrosos.

Generales

La anfotericina B se debe administrar por personas debidamente entrenadas y solamente por vía endovenosa, a pacientes bajo supervisión clínica rigurosa. Se debe reservar para el tratamiento de pacientes con infecciones fúngicas progresivas y potencialmente fatales, causadas por organismos sensibles (ver **Indicaciones**). Se debe usar solamente en pacientes hospitalizados. Durante el empleo de anfotericina B por vía endovenosa, es común la ocurrencia de reacciones agudas tales como escalofríos, fiebre, anorexia, náuseas, vómitos, cefaleas, mialgia, artralgia e hipotensión. Se ha asociado la infusión intravenosa rápida, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, a la aparición de hiperpotasemia y arritmias, y debe ser evitada (ver **Posología**).

Se ha descrito leucoencefalopatía luego de la administración de anfotericina B en pacientes sometidos a irradiación total del cuerpo.

Se debe monitorear frecuentemente la función renal durante la administración de anfotericina B (ver **Reacciones adversas**). Es también aconsejable monitorear la función hepática, electrolitos séricos (principalmente magnesio y potasio), leucograma y eritrograma. Los resultados de laboratorio podrán orientar el reajuste de las dosis subsiguientes.

Si se interrumpe la medicación por un plazo superior a 7 días, el tratamiento se debe reinstaurar inicialmente con el menor nivel de dosis, es decir 0,25 mg/kg de peso, seguido de aumento gradual, como se indica en **Posología**.

Pruebas de laboratorio

Los pacientes deben ser monitorizados respecto de concentración de nitrógeno (BUN) y concentración sérica de creatinina. Si se está aumentando la dosis, se deben realizar estas pruebas en días alternados, y posteriormente, una vez por semana, durante el tratamiento. Si se produce un aumento de BUN y la creatinina a concentraciones clínicamente significativas, podrá ser necesario suspender la medicación hasta que la función renal mejore.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Compromiso de la Fertilidad

No se han realizado estudios de largo plazo en animales como para evaluar el potencial carcinogénico, ni estudios para determinar la mutagenicidad o si el producto afecta la fertilidad en machos o hembras.

Embarazo – Categoría B

La anfotericina B atraviesa la barrera placentaria. En estudios de reproducción en animales no se evidenciaron daños sobre el feto atribuidos a la infusión intravenosa de anfotericina B. Se observaron buenos resultados en embarazadas portadoras de infecciones fúngicas sistémicas, no habiéndose observado eventos no deseados sobre los fetos, pero el número de casos publicado es bajo. Con base en los estudios de reproducción en animales y por no haberse conducido estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, este medicamento deberá ser empleado durante el embarazo con cuidado y solamente si los probables beneficios de la medicación prevalecen sobre los potenciales riesgos para el feto.

ESTE MEDICAMENTO NO DEBE UTILIZARSE EN EMBARAZADAS SIN ORIENTACIÓN MÉDICA

Lactancia

No se tiene conocimiento si la anfotericina B es excretada por la leche materna. Asimismo, los datos sobre la extensión de la absorción por vía oral, si es que existe, son conflictivos. Debido a que muchas drogas son excretadas por la leche humana, y considerando la toxicidad potencial de anfotericina B, es prudente aconsejar suspender la lactancia.

Uso pediátrico y en pacientes ancianos

Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos mediante estudios controlados.

Se han tratado infecciones fúngicas sistémicas en pacientes pediátricos, sin relato de efectos adversos no comunes.

Uso en ancianos

No hay recomendaciones especiales para pacientes ancianos.

Interacciones medicamentosas

La anfotericina B, puede presentar interacciones cuando es utilizada concomitantemente con:

- Fármacos depresores de la médula ósea;
- Radioterapia;
- Fármacos eliminadores de potasio;
- Medicaciones nefrotóxicas: cisplatino, pentamidina, aminoglicosidos y ciclosporina, pueden incrementar la toxicidad renal y por esto el uso concomitante con anfotericina B debe ser realizado con gran cautela.
- Corticosteroides y A.C.T.H. (corticotrofina) - pueden incrementar la hipocalcemia inducida por la anfotericina B.
- Agentes cuyo efecto o toxicidad pueda ser aumentado por la hipopotasemia: glicosidos digitálicos, relajantes de musculatura esquelética y agentes antiarrítmicos.

- Flucitosina – el uso concomitante puede aumentar la toxicidad de flucitosina, posiblemente por el aumento de su captación celular y/o perjudicando su excreción renal. Transfusión de leucocitos - mismo no siendo observada en todos los estudios, reacciones pulmonares agudas fueron observadas en pacientes que recibieron anfotericina B durante o luego **después** de la transfusión de leucocitos, por esto se recomienda distanciar estas infusiones el mayor tiempo posible y monitorizar las funciones pulmonares

Reacciones adversas

A pesar que algunos pacientes puedan tolerar la dosis total de anfotericina B sin dificultades, la mayoría presenta algunas intolerancias, particularmente durante el inicio de la terapia. Su intolerancia podrá ser minimizada por la administración de aspirina, otros antihiperfóricos (como el acetaminofeno), anti-histamínicos o antieméticos. La meperidina (25 a 50 mg IV) ha sido utilizada en

algunos pacientes para disminuir la duración de los escalofríos y la fiebre después de la terapia con anfotericina B. La administración intravenosa de dosis bajas de corticosteroides, inmediatamente antes o durante la infusión de anfotericina B, puede ayudar a disminuir las reacciones febriles. La corticoterapia deberá ser mantenida al mínimo (ver **Interacciones medicamentosas**).

La adición de heparina (1000 unidades por infusión), cambio del lugar de aplicación, el uso de aguja pediátrica (scalp) y el esquema de días alternados puede disminuir la incidencia de tromboflebitis. La extravasación puede causar irritación química.

Las reacciones adversas observadas son:

Generales: Las reacciones de hipersensibilidad incluyen anafilaxia, trombocitopenia, eritema, dolores generalizados y convulsiones. Entre los efectos tóxicos e irritantes están fiebre (a veces acompañada de escalofríos que ocurren habitualmente 15 a 20 minutos después del principio del tratamiento); malestar y pérdida de peso y rubor.

Dermatológicas: erupción cutánea, particularmente la maculopapular, prurito. Rarísimos eventos de Síndrome de Stevens Johnson.

Gastrointestinales: anorexia, náusea, vómitos, diarrea, dispepsia y dolor epigástrico espasmódico. Reacciones menos comunes: anomalidades en los tests de función hepática, ictericia, insuficiencia hepática aguda, gastroenteritis hemorrágica, melena.

Hematológicas: anemia normocrómica y normocítica. *Locales:* dolor en el lugar de aplicación intravenosa con o sin flebitis o tromboflebitis. *Reacciones menos comunes:* agranulocitosis, alteraciones de la coagulación, trombocitopenia, leucopenia, eosinofilia, leucocitosis.

Cardiovasculares: paro cardíaco, arritmias, incluyendo fibrilación ventricular, insuficiencia cardíaca, hipertensión, hipotensión, choque.

Pulmonares: disnea, bronco-espasmo, edema pulmonar no cardíaco, neumonitis hiper-sensitiva.

Músculo-Esquelético: dolor generalizado, incluyendo dolores musculares y articulares.

Neurológicas: dolor de cabeza. Reacciones menos comunes: convulsiones, pérdida de audición, zumbido, vértigo transitorio, visión turbia o diplopía, neuropatía periférica, encefalopatía, otros síntomas neurológicos (ver **Advertencias**).

Renales: disminución y anomalidades de la función renal, incluyendo: azoemia, aumento de creatinina sérica, hipopotasemia, hipostenuria, acidosis tubular renal y nefrocalcinosis, generalmente reversibles con la interrupción de la terapia. Efectos menos comunes: hipomagnesemia, hiperpotasemia, insuficiencia renal aguda, anuria, oliguria. Sin embargo, daños de carácter permanente ocurren con frecuencia, especialmente en pacientes que reciben grandes dosis acumulativas (superior a 5 g) de anfotericina B. La terapia concomitante con diuréticos puede representar una predisposición al compromiso renal, en tanto que la repleción o suplementación de sodio puede reducir la ocurrencia de nefrotoxicidad.

Alérgicas: reacciones anafilácticas u otras reacciones alérgicas.

Sobredosis

La sobredosis de Anfotericina B[®] puede provocar problemas renales y alteraciones electrolíticas, pudiendo resultar en paro cardio-respiratorio. Si se sospecha sobredosis, discontinuar el tratamiento y monitorizar el estado clínico del paciente (funciones cardio-respiratoria, renal y hepática, condición hematológica, electrolitos séricos) y administrar terapia de soporte según sea necesario. La anfotericina B no es dializable. Antes de reinstaurar la terapia, el estado del paciente debe estar estabilizado, incluyendo corrección de alteraciones electrolíticas, etc.). Para evitar sobredosis, no exceder la dosis diaria de 1,5 mg/kg.

Almacenamiento

Antes de la reconstitución, Anfotericina B[®] debe mantenerse bajo refrigeración (entre 2°C y 8°C) y protegido de la luz.

El plazo de validez es de 36 meses, a partir de la fecha de fabricación impresa en el estuche.

TODO MEDICAMENTO DEBE SER MANTENIDO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

VENTA BAJO PRESCRIPCIÓN MÉDICA - USO HOSPITALARIO

Numero del lote, data de fabricación y plazo de validez: Vide rótulo / caja
Reg. MS : 1.0298.0229 Farmacéutico Responsable: Dr. Joaquim A. dos Reis - CRF-SP N.º 5061

Servicio de Atención al Cliente (SAC): 0800 7011918

Elaborado por:

 **CRISTÁLIA**
PRODUCTOS QUÍMICOS FARMACÉUTICOS LTDA.

Rod. Itapira-Lindóia, km 14 – Itapira - SP – CNPJ nº 44.734.671/0001-51 – Indústria Brasileira

Representa en Uruguay: Rinque Pharma S.A.

Sanlúcar 1545 CP11500 Montevideo

Telefax (+598) 26000106

e-mail: info@rinque.com

Reg MSP: N° 40476

D. T. Q.F.: Lucía Muxi

 **Rinque**
Pharma

ME10209-01