

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL
PROFESIONAL**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg

2. COMPOSICIÓN CUALI CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Amfotericina B Ph.Eur 50 mg

Excipiente(s) con efecto conocido: sacarosa (900 mg / vial), sodio (menos de 1 mmol (23 mg) / vial).

Para la lista complete de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg

es una masa liofilizada de color amarillo en viales de vidrio transparente y libre de materias extrañas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones Terapéuticas

AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg

está indicada para:

- El tratamiento de micosis sistémicas y/o profundas severas;
- 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 Amfotericina B Liposomal incluyen: candidiasis diseminada, aspergilosis, mucormicosis, micetoma crónico, meningitis criptocócica y leishmaniasis visceral.

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

4.2. Posología y Método de Administración

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

Posología

Pacientes adultos

Tratamiento de 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/día, 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 - 3,0 g de Amfotericina B como Amfotericina B liposomal durante 3 - 4 semanas ha sido típica. La dosis de Amfotericina B como Amfotericina B Liposomal debe ser ajustado 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. En la práctica clínica, por lo general significa un curso de 56 días; 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.

Se han utilizado dosis superiores a 5 mg/kg en ensayos clínicos y en la práctica clínica. Hay datos limitados sobre la seguridad y eficacia de la Amfotericina B liposomal en el tratamiento de mucormicosis en dosis tan altas, por lo tanto, se debe realizar un análisis de riesgo/beneficio individual para determinar si el beneficio esperado del tratamiento supera el riesgo potencial de aumento de la toxicidad con dosis más altas. dosis de Amfotericina B Liposomal (ver sección 4.4).

Tratamiento de la leishmaniosis 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. 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 especial

Población pediátrica: Tanto las infecciones fúngicas sistémicas en niños como las presuntas infecciones fúngicas en niños con neutropenia febril se han tratado con éxito con Amfotericina B liposomal, sin informes de eventos adversos inusuales. La Amfotericina B liposomal 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 sobre la base de mg/kg de peso corporal.

No se recomienda el uso de Amfotericina B liposomal 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.

REF. RF2122653/23

REG. ISP B-3057/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

Insuficiencia renal: La Amfotericina liposomal se ha utilizado en ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia renal preexistente a dosis que oscilan entre 1 y 5 mg/kg/día. No se requirió ajuste de dosis o reducción de frecuencia específicos (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática: no hay datos disponibles para hacer una recomendación de dosis para pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Método de administración

Amfotericina B Liposomal debe administrarse por 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 (ver sección 4.4).

La concentración recomendada para perfusión intravenosa es de 0,20 mg/ml a 2,00 mg/ml Amfotericina B Liposomal.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del producto antes de la administración, ver sección 6.6.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

4.3. Contraindicaciones

Amfotericina B Liposomal está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a menos que, en opinión del médico, la afección que requiere tratamiento sea potencialmente mortal y solo pueda tratarse con Amfotericina B Liposomal.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de uso

Se han notificado anafilaxia y reacciones anafilactoides en asociación con la infusión de Amfotericina B liposomal. Pueden producirse reacciones de tipo alérgico, incluidas reacciones graves relacionadas con la perfusión, durante la administración de productos que contienen Amfotericina, incluida la Amfotericina B liposomal (ver sección 4.8). Por lo tanto, aún se recomienda la administración de una dosis de prueba antes de un nuevo ciclo de tratamiento. Para ello, se debe administrar una pequeña dosis de perfusión de Amfotericina B Liposomal (p. ej., 1 mg) durante 10 minutos, luego se debe detener la perfusión y se debe vigilar estrechamente al paciente durante los siguientes 30 minutos. Si no se producen reacciones anafilácticas/anafilactoides o alérgicas graves, se puede continuar con la perfusión de Amfotericina B Liposomal. Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica/anafilactoides grave, se debe interrumpir inmediatamente la infusión y el paciente no debe recibir más infusiones de Amfotericina B liposomal.

Pueden producirse otras reacciones graves relacionadas con la perfusión durante la administración de productos que contienen Amfotericina B, incluida la Amfotericina B liposomal (ver sección 4.8). Aunque las reacciones relacionadas con la perfusión 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 tratamiento con Amfotericina B 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.

Se ha demostrado que la Amfotericina B liposomal es sustancialmente menos tóxica que la Amfotericina B convencional, particularmente con respecto a la nefrotoxicidad; sin embargo, aún pueden ocurrir reacciones adversas renales.

En estudios que compararon la Amfotericina B liposomal 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 los grupos de dosis altas.

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 medicación nefrotóxica concomitante (ver sección 4.5). La función renal debe ser monitoreada de cerca en estos pacientes. Debido al riesgo de hipopotasemia, puede ser necesaria una suplementación adecuada de potasio durante el curso de Administración de Amfotericina B liposomal. 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.

Se ha informado toxicidad pulmonar aguda en pacientes que recibieron Amfotericina B (como complejo de desoxicolato de sodio) durante o poco después de las transfusiones de leucocitos. Se recomienda que estas

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

infusiones estén separadas por el mayor tiempo posible y se debe monitorear la función pulmonar.

Amfotericina B Liposomal contiene aproximadamente 900 mg de sacarosa en cada vial. Esto debe tenerse en cuenta al tratar a pacientes diabéticos.

Cada vial/dosis de Amfotericina B Liposomal contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio, que es esencialmente libre de sodio.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Medicamentos nefrotóxicos: la administración concomitante de amfotericina B liposomal con otros agentes nefrotóxicos (por ejemplo, ciclosporina, aminoglucósidos, polimixinas, tacrolimus y pentamidina) puede aumentar el potencial de toxicidad renal inducida por fármacos. Sin embargo, en pacientes que recibieron ciclosporina y/o aminoglucósidos concomitantemente, la Amfotericina B liposomal se asoció con una nefrotoxicidad significativamente menor en comparación con la Amfotericina B. Se recomienda un control regular de la función renal en pacientes que reciben Amfotericina B liposomal 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 cardíacos: la hipopotasemia inducida por Amfotericina B liposomal puede potenciar la toxicidad de los glucósidos cardíacos.

Relajantes del músculo esquelético: la hipopotasemia inducida por Amfotericina B liposomal 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 Amfotericina B liposomal. Si bien se ha informado una sinergia entre la Amfotericina 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 informado toxicidad pulmonar aguda en pacientes que recibieron Amfotericina 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.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

El embarazo

En estudios de teratogenicidad en ratas y conejos, no se observaron efectos teratogénicos de la Amfotericina B en ninguna de las especies (ver sección 5.3).

No se ha establecido la seguridad de la Amfotericina B liposomal en mujeres embarazadas. La Amfotericina B liposomal solo debe usarse durante el embarazo si los posibles beneficios que se obtienen superan los riesgos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

potenciales para la madre y el feto.

Las infecciones fúngicas sistémicas se han tratado con éxito en mujeres embarazadas con Amfotericina B convencional sin efectos evidentes en el feto, pero el número de casos notificados es insuficiente para sacar conclusiones sobre la seguridad de la Amfotericina B liposomal en el embarazo.

Lactancia

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

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos de los efectos adversos enumerados a continuación pueden afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

4.8. Efectos indeseables

La fiebre y los escalofríos son los efectos secundarios más comunes relacionados con la infusión que pueden ocurrir con la Amfotericina B liposomal.

- 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).

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 perfusión pueden requerir la suspensión permanente de Amfotericina B Liposomal (ver sección 4.4). En dos estudios comparativos doble ciego, los pacientes tratados con Amfotericina B liposomal experimentaron una incidencia significativamente menor de reacciones relacionadas con la infusión, en comparación con los pacientes tratados con Amfotericina B convencional o complejo lipídico de Amfotericina B.

En datos de estudios combinados de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que compararon la Amfotericina B liposomal con la terapia con Amfotericina B convencional en más de 1000 pacientes, las reacciones adversas notificadas fueron considerablemente menos graves y menos frecuentes en los pacientes tratados con Amfotericina B liposomal en comparación con los pacientes tratados con Amfotericina B convencional.

La nefrotoxicidad ocurre hasta cierto punto con la Amfotericina B convencional en la mayoría de los pacientes que reciben el producto por vía intravenosa. En dos estudios doble ciego, la nefrotoxicidad (la creatinina sérica aumentó más de 2 veces desde el inicio) asociada con la Amfotericina B liposomal se redujo a la mitad en comparación con la Amfotericina B convencional o el complejo lipídico de Amfotericina B.

REF. RF2122653/23

REG. ISP B-3057/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

Se informaron las siguientes reacciones adversas con la Amfotericina B liposomal según los datos de los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización. La frecuencia se basa en el análisis de un total de 688 pacientes tratados con Amfotericina B liposomal en ensayos clínicos; se desconoce la frecuencia de las reacciones adversas en el entorno posterior a la comercialización.

Las reacciones adversas se enumeran a continuación por clasificación de órganos del sistema MedDRA y en orden descendente de gravedad.

Las frecuencias se definen como:

Muy común 2: (1/10)

Común (2: 1/100 to < 1/10) No

común (2: 1/1000 to < 1/100)

Muy raro (<1/10000)

Desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles)

Sistema-Órgano	Muy Común	Común	No Común	Muy Raro	No Conocido
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			thrombocitopenia		anemia

Desorden es del sistema inmune			Reacción anafiláctica		Reacciones anafilácticas, hipersensibilidad.
Desórdenes metabólicos y de nutrición	hipokalemia	hiponatremia, hipocalcaemia, hipomagnesaemia, hiperglicemia			
Desórdenes del sistema nervioso		Dolor de cabeza	Convulsion		
Desórdenes cardiacos		Taquicardia			paro cardíaco, arritmia
Desórdenes vasculares		Hipotension, vasodilatacion, flushing			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo		
Desórdenes gastrointestinales	Nausea, vómitos	Diarrea, dolor abdominal			

REF. RF2122653/23

REG. ISP B-3057/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

Desórdenes hepatobiliares		hígado anormal pruebas funcionales, hiperbilirrubinemia, aumento de fosfatas alcalinase			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Rash			Angioedema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Dolor de espalda			rabdomiólisis (asociada con hipopotasemia), dolor musculoesquelético (descrito como artralgia o dolor de huesos).
Trastornos renales y urinarios		aumento de la creatinina, aumento de la urea en sangre			Falla renal, insuficiencia renal
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio	Rigores, pirexia	Dolor de pecho			

Interferencia con el ensayo químico de fósforo:

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante informar de las sospechas de reacciones adversas del medicamento después de su autorización. Permite el seguimiento continuado del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se pide a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema nacional de notificación que figura en el Apéndice V*

4.9. Sobredosis

No se ha definido la toxicidad de la Amfotericina B liposomal por sobredosis aguda.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

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 Amfotericina B liposomal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antimicóticos para uso sistémico, antibióticos; Código ATC: J02AA01

La Amfotericina B es un antibiótico antimicótico de polieno macrocíclico producido por una cepa específica de *Streptomyces nodosus*. 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. El resto lipofílico de la Amfotericina B permite que la molécula se integre en la bicapa lipídica de los liposomas.

La Amfotericina B 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 Amfotericina B puede compartir mecanismos comunes.

Microbiología

El componente antifúngico de la Amfotericina B Liposomal, la Amfotericina B, mostró una alta actividad contra muchos tipos de hongos en estudios *in vitro*. En estudios *in vitro*, la mayoría de los hongos de *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium marneffi* y miembros del grupo de mohos mucormicetos, incluidos *Mucor mucedo*, *Rhizomucor* y *Rhizopus oryzae* suprimieron la Amfotericina B en el rango de 0,03 a 1,0 µ/ml. La amfotericina tiene un efecto mínimo o nulo sobre las bacterias y los virus.

Se deben tomar muestras de cultivos de hongos y se deben realizar otras pruebas de laboratorio relevantes (serología, histopatología) antes de iniciar la terapia para identificar el organismo causante de la enfermedad. La terapia puede iniciarse antes de recibir muestras de hongos y otras pruebas de laboratorio, sin embargo, una vez que los resultados estén disponibles, la terapia antiinfecciosa debe ajustarse en consecuencia.

Para especies seleccionadas, la susceptibilidad al medicamento puede variar dependiendo de la ubicación geográfica y el tiempo de las especies seleccionadas. La información local sobre la susceptibilidad es deseable, especialmente cuando se trata una infección grave. La información de las Tablas 1 y 2 es una guía sobre la probabilidad de que el microorganismo sea o no sensible a la Amfotericina B liposomal. Al igual que con todos los antimicrobianos, se han identificado aislados clínicos con susceptibilidad reducida a la Amfotericina B liposomal.

Para datos de sensibilidad *in vitro*, consulte las tablas 1 y 2 (MHK/MIC 90 values)

Table 1. Susceptibilidad de las especies de levadura a la Amfotericina B

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

liposomal in vitro

Especies	Número de aislamientos	Rangos [µg/ml]
<i>Candida species</i>		
<i>C. albicans</i>	59	0.015-0.12
<i>C. glabrata</i>	18	0.5-1
<i>C. parapsilosis</i>	18	0.5-1
<i>C. krusei</i>	19	0.5-2
<i>C. lusitaniae</i>	9	0.06-0.125
<i>C. tropicalis</i>	10	0.25-1
<i>C. guilliermondii</i>	4	0.06-0.12
Otros		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0.03-0.06
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>Neoformans</i>	10	0.06-0.12
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>Gattii</i>	3	0.03-0.06
<i>Trichosporon inkin</i>	3	0.03-0.06
<i>Trichosporon asahii</i>	4	0.01-0.03
<i>Geotrichum candidum</i>	4	0.06-0.25

Tabla 2. Susceptibilidad de las especies de mohos a la Amfotericina B liposomal in vitro

Especies	Número de aislamientos	Rangos [µg/ml]
<i>Aspergillus species</i>		
<i>A. fumigatus</i>	29	0.5-2
<i>A. terreus</i>	34	2-4
<i>A. flavus</i>	21	1-4
<i>A. niger</i>	13	1-2
Mucormycosis		
<i>Mucormucor species</i>	17	0.3-0.125
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0.125-1
<i>Absidia species</i>	17	0.5-2

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

<i>Rhizopus microsporus</i> var.		0.03-0.25
<i>Oligosporus</i>	3	
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1-4
<i>Rhizopus</i> species	12	1-4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0.03-0.5
<i>Mucor</i> species	11	0.03-0.5
<i>Cunninghamella</i> species	4	0.5-4
Otros		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	>8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1-2
<i>Penicillium marneffeii</i>	2	0.03-0.25
<i>Penicillium</i> species	2	0.5-1
<i>Fusarium solani</i>	2	4-8
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0.03-0.5
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	1-2
<i>Curvularia lunata</i>	2	0.125-0.5
<i>Bipolaris australiensis</i>	2	0.01-0.06
<i>Rhinocladiella aquaspersa</i>	2	0.5-1

Los estudios en animales han demostrado que la Amfotericina B liposomal es eficaz contra la leishmaniasis visceral (causada por *Leishmania infantum* y *Leishmania donovani*). En ratones infectados con *Leishmania infantum* tratados con amfotericina liposomal 3 mg/kg en dosis de 3 a 7, todos los regímenes de dosificación curaron a los ratones mucho más rápidamente que el estibogliconato de sodio y no mostraron toxicidad. En ratones infectados con *Leishmania donovani*, la Amfotericina B liposomal fue más de 5 veces más eficaz y más de 25 veces menos tóxica que la Amfotericina B.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de la Amfotericina B liposomal se ha establecido en una serie de 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 Amfotericina B liposomal frente a Amfotericina 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 presunta infección fúngica, los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego demostraron que la Amfotericina B liposomal administrada a 3 mg/kg/día es tan eficaz como la Amfotericina B convencional. La Amfotericina B en el tratamiento de la leishmaniasis visceral se ha demostrado claramente en una gran población de pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

Infecciones fúngicas fibrosas invasivas (IFFI), incluido *Aspergillus* spp.: La eficacia de la Amfotericina B liposomal se ha demostrado en un estudio prospectivo, aleatorizado y multicéntrico como tratamiento de primera línea en adultos y niños inmunodeprimidos, principalmente neutropénicos (> 30 días de edad) con o probables IFFI (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 del grupo de dosis estándar y del 46 % de los sujetos del grupo de dosis de carga. 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 Amfotericina B liposomal, 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 Amfotericina B liposomal (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 primera línea de tratamiento de candidemia y candidiasis invasiva en un estudio multinacional aleatorizado, doble ciego en adultos y niños. Se administraron Amfotericina B liposomal y micafungina durante una mediana de 15 días. La respuesta global favorable fue del 89,5 % (170/190) en el grupo de Amfotericina B liposomal 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 Amfotericina B liposomal y 85,4 % (35/42) para Amfotericina B liposomal y 85,4 % (35/42) para 41 para micafungina (por conjunto de análisis de protocolo).

Mucormicosis invasiva: en un análisis retrospectivo de un período de 15 años en 59 pacientes con neoplasias hematológicas malignas con mucormicosis conocida o sospechada, el tratamiento fue exitoso en 16 pacientes (37 %): 9 de 39 pacientes que tomaban Amfotericina B estándar (23 %) y 7 de 12 pacientes que tomaban Amfotericina B liposomal (58 %) respondieron.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de la Amfotericina B liposomal, basado en las concentraciones plasmáticas totales de Amfotericina B, se determinó en pacientes con cáncer con neutropenia febril y pacientes con trasplante de médula ósea que recibieron infusiones de 1 hora de 1,0 a 7,5 mg/kg/día de Amfotericina B liposomal durante 3 a 20 días. La Amfotericina B liposomal tiene un perfil farmacocinético significativamente diferente al informado en la literatura para presentaciones convencionales de Amfotericina B, con concentraciones plasmáticas de Amfotericina B más altas (C_{max}) y mayor exposición (AUC₀₋₂₄) en comparación con la Amfotericina B convencional. Después de la primera dosis y última dosis, los parámetros farmacocinéticos de la Amfotericina B (media ± desviación estándar) oscilaron entre:

C _{max}	7,3µg/ml (±3,8) to 83,7µg/ml (±43,0)
T _{1/2}	6,3 st (±2,0) to 10,7 st (±6,4)
AUC ₀₋₂₄	27 µg.st/ml (±14) to 555 µg.st/ml (±311)
Clearance (Cl)	11 ml/st/kg (±6) to 51 ml/st/kg (±44)
Volumen of distribución	0,10 l/kg (±0,07) to 0,44 l/kg (±0,27)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

Los valores farmacocinéticos mínimos y máximos no se relacionan necesariamente con las dosis más baja y más alta, respectivamente. Después de la administración de Amfotericina B liposomal, el estado de equilibrio se alcanzó rápidamente (generalmente dentro de los 4 días posteriores a la dosificación). La farmacocinética después de la primera dosis de Amfotericina B liposomal parece no lineal, de modo que las concentraciones de Amfotericina B liposomal 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 de Amfotericina B liposomal reticuloendotelial. No hubo una acumulación significativa del fármaco en el plasma tras la administración repetida de 1 a 7,5 mg/kg/día.

El volumen de distribución en el día 1 y en el estado estacionario sugiere que existe una amplia distribución tisular de Amfotericina B liposomal. Después de la administración repetida de Amfotericina B liposomal, la vida media de eliminación terminal ($t_{1/2B}$) fue de aproximadamente 7 horas.

No se ha estudiado la excreción de Amfotericina B liposomal. Se desconocen las vías metabólicas de la Amfotericina B y la Amfotericina B liposomal. Debido al tamaño de los liposomas, no hay filtración glomerular ni eliminación renal de la Amfotericina B liposomal, lo que evita la interacción de la Amfotericina B con las células de los túbulos distales y reduce el potencial de nefrotoxicidad que se observa con las presentaciones convencionales de Amfotericina B.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado formalmente el efecto de la insuficiencia renal sobre la farmacocinética de la Amfotericina B liposomal. Los datos sugieren que no se requiere ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemodiálisis o procedimientos de filtración, sin embargo, se debe evitar la administración de Amfotericina B Liposomal durante el procedimiento.

5.3. Datos preclínicos de seguridad

En estudios de toxicidad subcrónica en perros (1 mes), conejos (1 mes) y ratas (3 meses) a dosis iguales o, en algunas especies, inferiores a las dosis terapéuticas clínicas de 1 a 3 mg/kg/día, el objetivo Los órganos para la toxicidad por amfotericina B liposomal fueron el hígado y los riñones con trombocitopenia. Todos son objetivos conocidos para la toxicidad de la Amfotericina B.

Se encontró que la Amfotericina B liposomal no es mutagénica en sistemas bacterianos y de mamíferos.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Amfotericina B liposomal. No se observen efectos adversos en la función reproductiva masculina o femenina en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario

1. Sacarosa NF (Low Endotoxin) Ph.Eur.
2. Succinato disódico Hexahidratado USP
3. Hidróxido de Sodio NF/Ph.Eur.
4. Ácido Clorhídrico NF/Ph.Eur.

REF. RF2122653/23

REG. ISP B-3057/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

5. Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

6.3 Periodo de Eficacia

24 meses, almacenado a no más de 25 °C. El producto reconstituido con agua para inyectables y diluido con dextrosa al 5,10 o 20%, en condiciones asépticas controladas y validadas, es estable por 24 horas almacenado a 25 °C o 48 horas almacenado entre 2-8 °C.

Dado que la **AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg** no contiene ningún agente bacteriostático, desde el punto de vista microbiológico, el producto reconstituido o diluido debe utilizarse inmediatamente.

Los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso antes de la administración son responsabilidad del usuario y normalmente no excederán las 24 horas a 2-8 °C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Sin embargo, se han demostrado los siguientes datos de estabilidad química y física en uso para la **AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg:**

Periodo de Eficacia después de la reconstitución:

Viales de vidrio por 24 horas a 25 ± 2°C expuesto a la luz ambiente.

Viales de vidrio y jeringas de polipropileno hasta 7 días a 2 - 8°C. No congelar.

NO ALMACENE viales parcialmente usados para uso futuro en pacientes.

Periodo de validez después de la dilución con solución de dextrosa para inyección: bolsa de perfusión de PVC: 25 ± 2 °C o 2 - 8 °C.

No congelar.

Consulte la tabla a continuación para obtener recomendaciones:

Diluyente	Concentración	Concentración of Amphotericin B mg/mL	Duración Máxima 2- 8°C	Duración Máxima a 25±2°C
5% Dextrosa	1 :2	2.0	7 días	48 horas
	1:8	0.5	7 días	48 horas
	1:20	0.2	4 días	24 horas
10% Dextrosa	1:2	2.0	48 horas	72 horas
20% Dextrosa	1:2	2.0	48 horas	72 horas

Bolsas de infusión de poliolefina: 25 ± 2°C o 2 - 8°C. No congelar.

Consulte la tabla a continuación para obtener recomendaciones:

REF. RF2122653/23

REG. ISP B-3057/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

Diluyente	Concentración	Concentración de Amfotericina B mg/mL	Duración Máxima 2 - 8°C	Duración Máxima A 25 ± 2°C
5% Dextrosa	1 :2	2.0	14 días	24 horas
	1:20	0.2	11 días	24 horas
10% Dextrosa	1:2	2.0	48 horas	48 horas
	1:20	0.2	48 horas	48 horas
20% Dextrosa	1:2	2.0	48 horas	48 horas
	1:20	0.2	No recomendado	Sin datos

6.4 Precauciones especiales de conservación

24 meses, almacenado a no más de 25 °C. El producto reconstituido con agua para inyectables y diluido con dextrosa al 5,10 o 20%, en condiciones asépticas controladas y validadas, es estable por 24 horas almacenado a 25 °C o 48 horas almacenado entre 2-8 °C.

~~No almacene por encima de 25° C.~~

~~Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, ver sección 6.3.~~

6.5 Nature and contents of container

AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg se presenta en viales de vidrio tipo I estériles de 20 ml. El cierre consta de un tapón de goma de butilo gris y un anillo de aluminio provisto de una tapa de plástico extraíble. Los viales desechables están disponibles en cajas de 10 viales por caja con filtros de 10 micras. Es posible que no se comercialicen todos los tamaños de envase

6.6. Precauciones especiales de eliminación

LEA TODA ESTA SECCIÓN CUIDADOSAMENTE ANTES DE COMENZAR LA RECONSTITUCIÓN.

El liposoma de Amfotericina B para inyección de 50 mg/vial NO es equivalente a otros productos de Amfotericina.

La Amfotericina B liposomada para inyección de 50 mg/vial debe ser reconstituida por personal debidamente capacitado.

REF. RF2122653/23

REG. ISP B-3057/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

La Amfotericina B liposomada para inyección de 50 mg/vial debe reconstituirse con agua estéril para inyección (sin agente bacteriostático) y diluida en solución de dextrosa (5 %, 10 % o 20 %) solo para infusión.

El uso de cualquier solución distinta a las recomendadas, o la presencia de un agente bacteriostático (p. ej., alcohol bencílico) en la solución, puede provocar la precipitación de la Amfotericina B liposomal.

El liposoma de Amfotericina B para inyección de 50 mg/vial 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 una solución de dextrosa (5 %, 10 % o 20 %.) para infusión. Si esto no es factible, Amfotericina B Liposomal debe administrarse a través de una vía separada.

NO mezcle Amfotericina B Liposoma Inyectable 50 mg / Vial con otros medicamentos o electrolitos.

Se debe observar estrictamente la técnica aséptica en toda manipulación, ya que no hay conservantes ni agentes bacteriostáticos en Amfotericina B Liposoma para Inyección 50 mg / Vial, ni en los materiales especificados para la reconstitución y dilución.

Los viales de liposoma de Amfotericina B para inyección de 50 mg/vial que contiene 50 mg de Amfotericina se preparan de la siguiente manera:

1. Añadir 12 ml de agua estéril para inyección a cada vial de Amfotericina B liposomal para obtener una preparación que contenga 4 mg/ml de Amfotericina.
2. INMEDIATAMENTE después de agregar el agua, AGITE ENÉRGICAMENTE el vial durante 30 segundos para dispersar completamente el liposoma de Amfotericina B para inyección de 50 mg/vial. 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. Calcule la cantidad de liposoma de Amfotericina B reconstituida (4 mg/ml) para inyección de 50 mg/vial que se diluirá más (consulte la tabla a continuación).
4. La solución para perfusión se obtiene diluyendo el Liposoma de Amfotericina B inyectable 50 mg/vial reconstituido con entre una (1) y diecinueve (19) partes de solución de dextrosa (5 %, 10 % o 20 %) para perfusión por volumen, para proporcione una concentración final en el rango recomendado de 2,00 mg/ml a 0,20 mg/ml de Amfotericina como liposoma de Amfotericina B para inyección de 50 mg/vial (consulte la tabla a continuación).
5. Extraiga el volumen calculado de Amfotericina B Liposoma para Inyección 50 mg/vial reconstituida en una jeringa estéril. Utilizando el filtro de 5 micras provisto, instile la preparación de Amfotericina B Liposoma para Inyección 50 mg / Vial en un recipiente estéril con la cantidad correcta de solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) para infusión.

REF. RF2122653/23

REG. ISP B-3057/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

Se puede utilizar un filtro de membrana en línea para la infusión intravenosa de Amfotericina B liposomada para inyección de 50 mg/vial. Sin embargo, el diámetro medio de los poros del filtro no debe ser inferior a 1,0 micras.

Ejemplo de preparación de AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg dispersión para infusión a una dosis de 3 mg/kg/día en solución de dextrosa al 5% para infusión.

Peso (kg)	Número de viales	Cantidad de Amfotericina B Liposomal	Volumen de Amfotericina B Liposomal reconstituida	Para preparar una Concentración de 0,2 mg/ml	Para compensar una concentración de 2,0 mg/ml
-----------	------------------	--------------------------------------	---	--	---

REF. RF2122653/23

REG. ISP B-3057/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
AMFOTERICINA B LIPOSOMAL LIOFILIZADO
PARA DISPERSIÓN PARA PERFUSIÓN 50 mg**

		(mg) a ser retirado para continuar dilución	(ml)*	(1 en 19 dilución)		(1 in 2 dilución)	
				Volumen de 5% Dextrosa necesaria (ml)	Volumen Total (ml; Amfotericina B Liposomal más 5% dextrosa)	Volumen de 5% Dextrose necesaria (ml)	Volumen Total (ml; Amfotericina B Liposomal más 5% dextrosa)
10	1	30	7.5	142.5	150	7.5	15
25	2	75	18.75	356.25	375	18.75	37.5
40	3	120	30	570	600	30	60
55	4	165	41.25	783.75	825	41.25	82.5
70	5	210	52.5	997.5	1050	52.5	105
85	6	255	63.75	1211.25	1275	63.75	127.5

* Cada vial de liposoma de Amfotericina B para inyección de 50 mg/vial (50 mg) se reconstituye con 12 ml de agua para inyección para proporcionar una concentración de 4 mg/ml de Amfotericina B.

No almacene viales parcialmente usados para uso futuro en pacientes.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Fabricado por:

Emcure Pharmaceuticals Limited, ubicado en SM -14,15 & 16/1, G.I.D.C., Sanand - II, Charal, Tal. Sanand, Dist. - Ahmedabad - 382 110, Gujarat Satate, India

Importado por: Emcure Pharma Chile SpA;

Marchant Pereira 150 off 1002, Santiago, Chile.

Distribuido por: Pharma Isa Ltda., Colo Colo **263**,

Quilicura, Santiago, Chile.

En uso de licencia de EMCURE PHARMACEUTICALS LTD