

Toxicidad renal:

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

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

Deberán evaluarse regularmente, mediante pruebas de laboratorio, los electrolitos séricos particularmente potasio y magnesio, así como la función renal, hepática y hematopoyética, las cuales deberán evaluarse al menos una vez a la semana. Debido al riesgo de hipopotasemia, se puede requerir suplemento adecuado de potasio durante la administración de este medicamento. Si se produjera una disminución clínicamente significativa de la función renal o empeoramiento de cualquiera de los otros parámetros, debería considerarse la reducción de la dosis, o la suspensión temporal o definitiva del tratamiento. Se han notificado casos de hiperpotasemia (algunos de los cuales provocan arritmias cardíacas y paro cardíaco). La mayoría de ellos se produjeron en pacientes con insuficiencia renal, y algunos casos después de la administración de suplementos de potasio en pacientes con hipopotasemia previa. Por lo tanto, la función renal y la evaluación en laboratorio del potasio deben medirse antes y durante el tratamiento. Esto es especialmente importante en pacientes con enfermedad renal preexistente, que ya han experimentado una insuficiencia renal, o en pacientes que reciben medicamentos nefrotóxicos concomitantes.

Toxicidad pulmonar:

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

Pacientes Diabéticos:

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

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

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

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

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

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

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

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

Transfusión de leucocitos: se ha informado toxicidad pulmonar aguda en pacientes que recibían simultáneamente anfotericina B (en forma de complejo de desoxicolato sódico) durante, o poco después de recibir transfusiones leucocitarias. Se recomienda separar estas infusiones por un periodo tan largo como sea posible y debe controlarse la función pulmonar.

Medicamentos nefrotóxicos: el uso concomitante de anfotericina B y otras medicaciones nefrotóxicas (por ejemplo, ciclosporina, aminoglucósidos y pentamidina) puede aumentar el potencial de toxicidad renal inducida por medicamentos en algunos pacientes. Sin embargo, en los pacientes que reciben ciclosporina y/o aminoglucósidos concomitantemente, Anfotericina B en liposomas se asoció a nefrotoxicidad significativamente menor que con la anfotericina B. Se recomienda el monitoreo regular de la función renal en los pacientes que reciben anfotericina B en liposomas en combinación con medicaciones nefrotóxicas.

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

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA:

Fertilidad

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

Embarazo

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

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

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

Lactancia

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

REACCIONES ADVERSAS

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

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes (≥ 1/10)

Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)

Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)

Muy raras (< 1/10.000)

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

TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO

Poco frecuentes: trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: anemia.

TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Poco frecuentes: reacción anafilatoide.

Frecuencia no conocida: reacciones anafilácticas, hipersensibilidad.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN

Muy frecuentes: hipopotasemia.

Frecuentes: hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglucemia, hiperpotasemia.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Frecuentes: dolor de cabeza.

Poco frecuentes: convulsiones.

TRASTORNOS CARDÍACOS

Frecuentes: taquicardia.

Frecuencia no conocida: paro cardíaco, arritmia.

TRASTORNOS VASCULARES

Frecuentes: hipotensión, vasodilatación, rubefacción.

TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁDICOS Y MEDIASTÍNICOS

Frecuentes: disnea.

Poco frecuentes: broncoespasmo.

TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Muy frecuentes: náuseas, vómitos.

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal.

TRASTORNOS HEPATOBILIARES

Frecuentes: alteración en las pruebas de función hepática,

hiperbilirrubinemia, elevación de la fosfatasa alcalina.

TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO

Frecuentes: exantema.

Frecuencia no conocida: edema angioneurótico.

TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Frecuentes: dolor de espalda.

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

TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS

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

Frecuencia no conocida: fallo renal, insuficiencia renal.

TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN

Muy frecuentes: rigidez, fiebre.

Frecuentes: dolor de pecho.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

REACCIONES RELACIONADAS CON LA INFUSIÓN

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

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

NEFROTOXICIDAD

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

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

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

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

SOBREDOSIFICACIÓN o INGESTA ACCIDENTAL

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

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

Hospital Posadas. Centro Nacional de Intoxicaciones 0800-333-0160

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". Unidad de Toxicología 0800-444-8694 (TOXI)

Hospital de Agudos "J. A. Fernández". División de Toxicología (011) 4808-2655 / 4801-7767

Hospital de Niños "Dr. Pedro de Elizalde". Unidad de Toxicología (011) 4300-2115 / 4362-6063 int 6217

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

CONSERVACIÓN:

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

Anfonax lipo, reconstituido o diluido debe utilizarse inmediatamente.

Los tiempos y las condiciones de conservación en uso, previos a la administración, son responsabilidad del usuario, y normalmente no deberían ser mayores que 24 horas a una temperatura de 2°C a 8°C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Sin embargo, se han demostrado los siguientes datos de estabilidad química y física:

Viales de vidrio, hasta 24 horas a 25±2°C expuestos a luz ambiental.

Viales de vidrio y jeringas de polipropileno, hasta 7 días a 2°C-8°C.

No congelar

NO CONSERVAR viales parcialmente utilizados para uso en futuros pacientes.

Período de validez tras la dilución con glucosa:

Bolsas de perfusión de PVC o poliolefina: 25°C±2°C expuesto a luz ambiental o a 2°C-8°C. No congelar. Véase la siguiente tabla para las recomendaciones.

Tabla 2

Diluyente	Dilución	Concentración de anfotericina B en mg/ml	Duración máxima de almacenamiento a 2°C - 8°C	Duración máxima de almacenamiento a 25°C ± 2°C
Dextrosa al 5%	1 en 2 1 en 8 1 en 20	2,0 0,5 0,2	7 días 7 días 4 días	48 horas 48 horas 24 horas
Dextrosa al 10%	1 en 2	2,0	48 horas	72 horas
Dextrosa al 20%	1 en 2	2,0	48 horas	72 horas

PRESENTACIÓN:

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 59.292

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica

Elaborado

Liofilizado en General Martín Rodríguez 4093, Ituzaingo - Buenos Aires - Argentina o Estados Unidos 5105, Partido de Malvinas Argentinas - Buenos Aires - Argentina.

Disolvente en Fabian Onsari 486, Wilde - Buenos Aires - Argentina o General Martín Rodríguez 4093, Ituzaingo - Buenos Aires - Argentina o Estados Unidos 5105, Partido de Malvinas Argentinas - Buenos Aires - Argentina

Fecha de última revisión: Agosto 2024

