



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2183

BUENOS AIRES, 15 ABR 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-002256-13-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto AMBISOME / ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 50 mg, autorizado por el Certificado Nº 43.344.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 155 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

①

↳



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 2183

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 19 a 81, desglosando de fojas 19 a 39, para la Especialidad Medicinal denominada AMBISOME / ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO 50 mg, propiedad de la firma GADOR S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 43.344 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-002256-13-6

DISPOSICIÓN Nº

nc

2183

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

2183

**ORIGINAL**Proyecto de prospecto interior de envase**AMBISOME®****ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS****Inyectable liofilizado**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

**COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla de polvo liofilizado contiene:

Anfotericina B (en liposomas) .....	50,00 mg
Sacarosa .....	900,00 mg
Fosfatidilcolina Hidrogenada de soja .....	213,00 mg
Diestearoilfosfatidilglicerol.....	84,00 mg
Colesterol.....	52,00 mg
Succinato disódico 7 H <sub>2</sub> O .....	27,00 mg
Alfa tocoferol.....	0,64 mg

Cada frasco ampolla disolvente contiene:

Agua destilada esterilizada .....	12,00 ml
-----------------------------------	----------

**DESCRIPCIÓN**

AmBisome® contiene anfotericina B en liposomas.

Los liposomas son vesículas esféricas cerradas, compuestas por una variedad de sustancias anfófilas, como los fosfolípidos. Estos, cuando son colocados en soluciones acuosas, se ordenan por sí mismos en forma de membranas de doble capa.


La porción lipófila de la anfotericina B permite que el fármaco se integre entre las dos capas del liposoma.


El fármaco actúa uniéndose a los esteroides ubicados en la membrana celular de los hongos, donde produce cambios en la permeabilidad que permiten el flujo de moléculas pequeñas al exterior de la célula. Ha sido sugerido que los daños producidos por la anfotericina B en células de mamíferos podrían deberse a un mecanismo similar, dado que éstas también contienen esteroides.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

La anfotericina B es un antibiótico antimicótico, poliélico macrocíclico, producido por el *Streptomyces nodosus*.

**INDICACIONES**

GADOR S.A.  
  
 ADELMO F. ABENIACAR  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.086

  
 GADOR S.A.  
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
 FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
 CO-DIRECTOR TECNICO  
 M.N. 11.566-L-2340

-Tratamiento de pacientes con infecciones por *Aspergillus* spp., *Candida* spp. y *Cryptococcus* spp. refractarias al desoxicolato de anfotericina B, o en pacientes en quienes el grado de insuficiencia o toxicidad renal resultan inaceptables para el uso de desoxicolato de anfotericina B.

-Tratamiento empírico de presunta micosis en pacientes febriles neutropénicos.

-Tratamiento de la leishmaniasis visceral. En los pacientes inmunocomprometidos con leishmaniasis visceral tratados con AmBisome<sup>®</sup>, las tasas de recaída fueron altas después de la eliminación inicial de las leishmanias.

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS


### **Propiedades Farmacodinámicas:**


Anfotericina B es fungistática o fungicida dependiendo de la concentración de fármaco que se consiga obtener en los fluidos corporales y la susceptibilidad de los hongos. Su mecanismo de acción se debe parcialmente a su unión a un esteroles (ergosterol) presente en la membrana de los hongos sensibles. Esto da como resultado una variación en la permeabilidad de la membrana que conlleva la salida de componentes celulares. Las membranas celulares de los mamíferos también contienen esteroides, como colesterol, para el cual anfotericina B presenta menor afinidad de unión que para el ergosterol. Se ha sugerido que los daños que la anfotericina B puede producir en células humanas o fúngicas podrían compartir mecanismos comunes.

Los liposomas son vesículas esféricas, cerradas, que se forman cuando determinados lípidos polares, como fosfolípidos y colesterol, se dispersan en agua. Los fosfolípidos, cuando se homogeneizan o se exponen a soluciones acuosas, se disponen en bicapas concéntricas uni o multilaminares. El liposoma de AmBisome<sup>®</sup> es de bicapa única con el fármaco incluido en la membrana como un complejo cargado con diestearoilfosfatidilglicerol. Los liposomas presentan aproximadamente un diámetro de 60 nm.

AmBisome<sup>®</sup> puede permanecer intacto en la circulación durante períodos prolongados y distribuirse como liposomas intactos a los tejidos donde pudieran darse infecciones fúngicas. Tanto AmBisome<sup>®</sup> como los liposomas vacíos con la misma composición lipídica se asocian fundamentalmente a la superficie externa de la pared celular de los hongos.

AmBisome<sup>®</sup> actúa mediante la unión de los liposomas a la pared externa de los hongos; una vez que se ha producido la unión, tiene lugar la liberación del fármaco. Cuando el fármaco se libera, se piensa que se transfiere a la membrana de la célula fúngica rica en ergosterol,

GADOR S.A.  
  
 ADELMO F. ABENIACA  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.065

  
 GADOR S.A.  
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
 FARMACÉUTICO BIOQUÍMICO  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO  
 M.N. 1885 L 2340

217



para el cual presenta elevada afinidad. Las interacciones con los hongos ocurren tanto dentro como fuera de los macrófagos, y se cree que tienen lugar por mediación enzimática.

**Propiedades Farmacocinéticas:**

AmBisome® presenta un perfil farmacocinético significativamente diferente del de la anfotericina B convencional. En estudios farmacocinéticos de Fase I, en pacientes, se observó un incremento dosis-dependiente en las concentraciones plasmáticas máximas a dosis diarias que oscilaban entre 2 y 5 mg/kg. Las concentraciones plasmáticas máximas que se obtuvieron con AmBisome® fueron de 6 a 10 veces más elevadas que aquellas obtenidas con la formulación convencional. Se observó una dependencia de dosis en los niveles séricos de AmBisome® obtenidos 24 horas después de la administración. El volumen de distribución aparente se encuentra en el rango que va desde 0,03 a 1,84 l/kg, con valores medios de 0,56 l/kg, 0,53 l/kg y 0,45 l/kg para dosis diarias de 3, 4 y 5 mg/kg, respectivamente. La anfotericina B convencional tiene un volumen de distribución aparente de 4 l/kg y por lo tanto, el volumen de distribución de AmBisome® es aproximadamente 1-12% del de anfotericina B.

En todos los estudios farmacocinéticos, el aclaramiento total del organismo para AmBisome® se encuentra en el rango que va de 0,5-1,3 l/h. El aclaramiento total del organismo para anfotericina B es aproximadamente 1,8 l/h. El bajo aclaramiento de AmBisome® en relación al de anfotericina B convencional podría ser debido en primer lugar a una reducción en el aclaramiento renal ya que los liposomas son muy grandes para ser eliminados de la circulación por filtración glomerular. En un único paciente que recibía ambas sustancias, anfotericina B convencional y AmBisome® a dosis equivalentes, el área bajo la curva de la concentración plasmática (AUC) se incrementó 30 veces para AmBisome® en relación con el fármaco convencional. Las concentraciones de anfotericina B en los tejidos se determinaron en material de autopsia obtenido de 3 pacientes. Las concentraciones del fármaco tras la administración de AmBisome® fueron mayores en el hígado y el bazo, lo cual confirma los resultados obtenidos en animales. Las concentraciones en pulmón, riñón, cerebro y corazón fueron comparativamente más bajas. La tabla siguiente muestra los resultados de los estudios realizados en pacientes utilizando AmBisome® a las dosis de 3, 4 y 5 mg/kg/día. Se ha observado variabilidad de los datos obtenidos.

**Tabla 1**

Dosis (mg/kg/día)	3 mg/kg/día	4 mg/kg/día	5 mg/kg/día
<b>Parámetros</b>			

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACA  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.000



~~GADOR S.A.~~  
NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11.889-L-2340



Concentración Máxima(mcg/ml)	21,4	25,6	35,9
AUC <sub>0-24</sub> (mcg.h/ml)	211	419	523
Aclaramiento (l/h)	0,9	0,53	0,53
Volumen de distribución (l)	29,5	28,6	24,1
Semivida de distribución (h)	0,4	0,62	0,83
Semivida de eliminación (h)	26	38,2	32,4

Estos valores se determinaron reuniendo los datos plasmáticos a cada nivel de dosis, generando una curva experimental y calculando los parámetros farmacocinéticos a partir de esa curva.

La distribución detallada en los tejidos humanos y los posibles mecanismos de la anfotericina convencional no están aún totalmente esclarecidos y no han sido todavía establecidos para AmBisome®.


#### **Microbiología:**


La anfotericina, el componente antifúngico de AmBisome®, presenta un elevado nivel de actividad *in vitro* frente a muchas especies de hongos. La mayoría de las cepas de *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida* spp., *Blastomyces dermatitides*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenkii*, *Mucor mucedo* y *Aspergillus fumigatus*, se inhiben mediante concentraciones de anfotericina dentro del rango de 0,03 a 1,0 µg/ml *in vitro*. Anfotericina presenta un efecto mínimo o ningún efecto sobre las bacterias y los virus.

#### **Datos preclínicos:**

Los datos farmacocinéticos obtenidos de estudios realizados en animales demostraron que se obtuvieron niveles plasmáticos y áreas totales bajo la curva de anfotericina más altas después de la administración de AmBisome®, cuando se comparaba frente a anfotericina convencional.

Se lograron niveles más altos de anfotericina en los tejidos hepático y esplénico con AmBisome® en estudios de biodistribución en ratones y ratas. Sin embargo, en ratas, los niveles de anfotericina en el tejido renal fueron 5 ó 6 veces más bajos para una dosis determinada de AmBisome®, comparada con el fármaco convencional tras administración

GADÓR S.A.  
  
 ADELMO F. ABENIACAR  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.086

  
 GADÓR S.A.  
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
 FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
 CO-DIRECTOR TECNICO  
 M.N. 11.889-L-2340



repetida durante 28 días. Para otros órganos, los niveles tisulares de anfotericina fueron similares, tanto tras administración de AmBisome® como del fármaco convencional.

AmBisome® demostró ser eficaz en modelos animales de leishmaniasis visceral (causada por *Leishmania infantum* y *Leishmania donovani*). En ratones infectados por *Leishmania infantum* y tratados con AmBisome® 3 mg/kg con 3 a 7 dosis, todos los regímenes de dosificación con AmBisome® curaron a los ratones más rápido que el estibogluconato sódico, y no se observó toxicidad. En ratones infectados por *Leishmania donovani*, AmBisome® fue >5 veces más eficaz y >25 veces menos tóxico que la anfotericina B.

### POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

AmBisome® debe administrarse en infusión intravenosa durante un período aproximado de 120 minutos. El tiempo de administración puede ser reducido aproximadamente a 60 minutos en los pacientes en que la misma resulta bien tolerada o, por el contrario, el tiempo puede ser aumentado en aquellos pacientes que presentan malestar con la administración. La concentración final para infusión intravenosa es de 0.2 mg/ml a 2.0 mg/ml de anfotericina B en forma de AmBisome®.

La dosis de anfotericina B en forma de AmBisome® debe ajustarse a las necesidades específicas de cada paciente.

La dosificación inicial recomendada de AmBisome® para cada indicación, en adultos y niños, es la siguiente:

**Tabla 2**

Indicación	Dosis (mg/kg/día)
Terapia empírica	3,0
Infecciones micóticas sistémicas <i>Aspergillus</i> <i>Candida</i> <i>Cryptococcus</i>	3,0-5,0

La dosis y la velocidad de infusión deben ser individualizadas para lograr la máxima eficacia y la mínima toxicidad y efectos adversos.

La dosis recomendada para la leishmaniasis visceral, es la siguiente:

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11.889-L-2340



Tabla 3

Leishmaniasis visceral	Dosis (mg/kg/día)
Pacientes inmunocompetentes	3,0 (días 1-5) y 3,0 (días 14, 21)
Pacientes inmunocomprometidos	4,0 (días 1-5) y 4,0 (días 10, 17, 24, 31, 38)

En los **pacientes inmunocompetentes** que no alcanzan la erradicación de los parásitos con la dosis recomendada, puede ser útil repetir el tratamiento.

En los **pacientes inmunocomprometidos** en quienes no se produce la erradicación de los parásitos o que experimentan recaídas, se recomienda el consejo de un experto respecto del futuro tratamiento.

#### Pacientes pediátricos

AmBisome® se ha estudiado en pacientes pediátricos de un mes a 18 años de edad. La dosis debe calcularse sobre la misma base que para los adultos, por kilogramo de peso corporal. No se estableció la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores a 1 mes de edad.

#### Pacientes de edad avanzada

No se requiere modificación en la dosis o en la frecuencia de la administración.

#### Insuficiencia renal

AmBisome® se administró en estudios clínicos a pacientes con insuficiencia renal preexistente en dosis de 1 a 5 mg/kg/día y no fueron necesarios ajustes en la dosis o en la frecuencia de la administración. Consultar las PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS para el uso.

#### Insuficiencia hepática

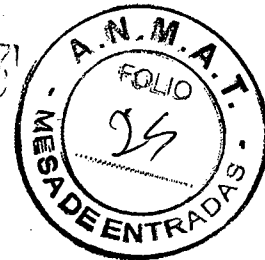
No hay datos disponibles para hacer una recomendación sobre la dosis en pacientes con insuficiencia hepática. Consultar las PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS para el uso.

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTIC BIOQUIMICA  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.286-L 2340



3/17/87 157



**Instrucciones para la reconstitución/dilución de la solución:**

**Lea cuidadosamente toda esta sección antes de iniciar la reconstitución.**

AmBisome® NO es intercambiable con otros productos que contengan anfotericina.

AmBisome® debe reconstituirse utilizando agua esterilizada para inyección (sin agentes bacteriostáticos) y sólo diluirse en una solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) para infusión.

El uso de una solución no recomendada o la presencia de un agente bacteriostático (por ejemplo, alcohol bencílico) en la solución, puede causar la precipitación de AmBisome®.

Ambisome® NO es compatible con solución salina y no debe reconstituirse o diluirse con solución salina o administrarse a través de una vía intravenosa que anteriormente se haya utilizado para solución salina, a menos que se enjuague antes con una solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) para infusión. Si esto no es posible, AmBisome® debe administrarse por una vía intravenosa separada.

NO mezclar AmBisome® con otros fármacos o electrolitos.

Se debe observar estrictamente la técnica aséptica durante todo el manejo, ya que ni AmBisome® ni los materiales especificados para la reconstitución y dilución contienen conservantes o agentes bacteriostáticos.

Los frascos-ampolla de AmBisome® con 50 mg de anfotericina B se preparan de la siguiente manera:

1. Agregue 12 ml de agua esterilizada para inyección a cada frasco-ampolla de AmBisome®, para obtener una preparación que contenga 4 mg/ml de anfotericina B.
2. INMEDIATAMENTE después de agregar el agua AGITE EL FRASCO-AMPOLLA VIGOROSAMENTE durante 30 segundos para dispersar AmBisome® completamente. Después de la reconstitución, el concentrado es una dispersión amarilla, translúcida. Inspeccione visualmente el frasco-ampolla para detectar partículas y continúe agitando hasta que se obtenga una dispersión total. No lo utilice si hay alguna evidencia de precipitación de partículas extrañas.

GADTOR S.A.  
*[Signature]*  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

*[Handwritten mark]*

*[Signature]*  
GADTOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.588-L 2340

3. Calcule la cantidad de AmBisome<sup>®</sup> reconstituido (4 mg/ml), que se debe diluir adicionalmente (consultar la tabla 4 a continuación).
4. La solución para infusión se obtiene por dilución de AmBisome<sup>®</sup> reconstituido con entre una (1) y diecinueve (19) partes de solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) para infusión por volumen, para obtener una concentración final en el rango recomendado de 2,0 mg/ml a 0,2 mg/ml, de anfotericina como AmBisome<sup>®</sup> (consultar la tabla 4 a continuación).
5. Retire el volumen calculado de AmBisome<sup>®</sup> reconstituido en una jeringa estéril. Mediante la utilización del filtro proporcionado de 5 micrones, infunda la preparación de AmBisome<sup>®</sup> en un recipiente estéril con la cantidad correcta de solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) para infusión.

Se podrá utilizar un filtro de membrana en la vía intravenosa para la infusión de AmBisome<sup>®</sup>. No obstante, el diámetro promedio del poro del filtro no debe ser inferior a 1 micrón.

#### Preparación de AmBisome<sup>®</sup> para infusión

En la tabla 4 que se halla a continuación se proporciona un ejemplo de la preparación de la dispersión de AmBisome<sup>®</sup> para infusión de una dosis de 3 mg/kg/día en solución de dextrosa 5% para infusión. Tenga en cuenta que esta tabla se refiere solamente a dosis de 3 mg/kg/día; sin embargo, se pueden prescribir al paciente otras dosis. Si se le prescribió al paciente otra dosis diferente a la de 3 mg/kg/día, deben realizarse los cálculos correspondientes y no podrá utilizarse esta tabla.

GADOR S.A.  
*[Signature]*  
ADELMO F. ABENTIA  
APODERADO  
D.N.I.: 4.000.000

*[Signature]*  
**GADOR S.A.**  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTIC BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. N.º 889-L-2340

*[Handwritten mark]*

27



Tabla 4: Ejemplo de la preparación de la solución de AmBisome® para infusión de una dosis de 3 mg/kg/día en una solución de dextrosa 5% para infusión.

Peso del paciente (kg)	Cantidad de frascos-ampolla necesarios para preparar la dosis*	Cantidad de AmBisome® necesaria para el paciente (que será retirada para la dilución posterior) (mg)	Volumen de AmBisome® reconstituido que se retirará para la dilución posterior (ml)**	Para obtener una concentración final de 0,2 mg/ml (dilución 1 en 20)		Para obtener una concentración final de 2,0 mg/ml (dilución 1 en 2)	
				Volumen necesario de dextrosa 5% (ml)	Volumen total (ml; AmBisome® más dextrosa 5%)	Volumen necesario de dextrosa 5% (ml)	Volumen total (ml; AmBisome® más dextrosa 5%)
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

\* Es posible que no sea necesario el contenido total de un frasco-ampolla para preparar una dosis para un paciente.

\*\* Cada frasco-ampolla de AmBisome® (50 mg) se reconstituye con 12 ml de agua para inyectables, para obtener una concentración de 4 mg/ml de anfotericina B.

No guarde los frascos-ampolla utilizados parcialmente para su uso futuro con el paciente.

El producto no utilizado o el material residual deben eliminarse según los requisitos locales.

### EFFECTOS COLATERALES

Los siguientes fenómenos adversos se basan en la experiencia obtenida con 592 pacientes adultos (295 tratados con AmBisome® y 297 tratados con desoxicolato de anfotericina B) y 95 pacientes pediátricos (48 tratados con AmBisome® y 47 tratados con desoxicolato de anfotericina B), en un estudio multicéntrico aleatorizado a doble ciego en pacientes neutropénicos febriles. AmBisome® y la anfotericina B fueron infundidos en un lapso de 2 horas.

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIA  
APODERADO  
D.N.I.: 4.2004

*Manó*  
GADOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTIC BIOQUIMICA  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11.889 L. 2340

2183



La incidencia de los fenómenos adversos frecuentes (incidencia de 10% o más) observada bajo la administración de AmBisome<sup>®</sup>, comparada con la ocurrida bajo la administración de desoxicolato de anfotericina B, sin tomar en cuenta la relación con la droga en estudio, se presenta en la siguiente tabla:

**Tabla 5**

<i>Estudio de tratamiento empírico 94-0-002 - Fenómenos adversos frecuentes</i>		
<i>Fenómeno adverso según sistema orgánico</i>	AmBisome <sup>®</sup> , n = 343, %	Anfotericina B, n = 344, %
<b>Generales</b>		
Dolor abdominal	19,8	21,8
Astenia	13,1	10,8
Dolor de espalda	12,0	7,3
Reacciones transfusionales a productos de la sangre	18,4	18,6
Escalofríos	47,5	75,9
Infección	11,1	9,3
Dolor	14,0	12,8
Sepsis	14,0	11,3
<b>Sistema cardiovascular</b>		
Dolor torácico	12,0	11,6
Hipertensión	7,9	16,3
Hipotensión	14,3	21,5
Taquicardia	13,4	20,9
<b>Sistema digestivo</b>		
Diarrea	30,3	27,3
Hemorragia gastrointestinal	9,9	11,3
Náuseas	39,7	38,7
Vómitos	31,8	43,9
<b>Trastornos metabólicos y nutricionales</b>		
Aumento de la fosfatasa alcalina	22,2	19,2
Aumento de la ALT (GPT)	14,6	14,0
Aumento de la AST (GOT)	12,8	12,8
Bilirrubinemia	18,1	19,2
Aumento de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN)	21,0	31,1
Aumento de la creatinina	22,4	42,2

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086


GADOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.589-L. 2340




Edema	14,3	14,3
Hiperglucemia	23,0	27,9
Hipernatremia	4,1	11,0
Hipervolemia	12,2	15,4
Hipocalcemia	18,4	20,9
Hipokalemia	42,9	50,6
Hipomagnesemia	20,4	25,6
Edema periférico	14,6	17,2
<b>Sistema nervioso</b>		
Ansiedad	13,7	11,0
Confusión	11,4	13,4
Cefalea	19,8	20,9
Insomnio	17,2	14,2
<b>Sistema respiratorio</b>		
Aumento de la tos	17,8	21,8
Disnea	23,0	29,1
Epistaxis	14,9	20,1
Hipoxia	7,6	14,8
Trastorno pulmonar	17,8	17,4
Derrame pleural	12,5	9,6
Rinitis	11,1	11,0
<b>Piel y apéndices</b>		
Prurito	10,8	10,2
Rash	24,8	24,4
Sudoración	7,0	10,8
<b>Sistema urogenital</b>		
Hematuria	14,0	14,0

AmBisome® fue bien tolerado. En comparación con el desoxicolato de anfotericina B, AmBisome® presentó una menor incidencia de escalofríos, hipertensión, hipotensión, taquicardia, hipoxia, hipokalemia y diversos fenómenos relacionados con una función renal disminuida.

En pacientes pediátricos (de 16 años de edad o menores), AmBisome®, comparado con el desoxicolato de anfotericina B, presentó una menor incidencia de hipokalemia (36% vs. 55%), escalofríos (29% vs. 68%), vómitos (27% vs. 55%) e hipertensión (10% vs. 21%). Tendencias similares, si bien con una incidencia algo menor, se observaron en un estudio

GADOR S.A.  
  
 ADELMO F. ABENIÁCAR  
 APODERADO  
 D.N.I.: 4.094.086

  
 GADOR S.A.  
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
 FARMACEUTICO BIOQUIMICO  
 CO-DIRECTOR TECNICO  
 M.N. 11.259-L 2340

aleatorizado abierto, de 205 pacientes pediátricos neutropénicos febriles (141 tratados con AmBisome® y 64 tratados con desoxicolato de anfotericina B). Los pacientes pediátricos parecen presentar una mayor tolerancia que los sujetos de edades superiores a los efectos nefrotóxicos del desoxicolato de anfotericina B.

*Reacciones relacionadas con la infusión.*

En un importante estudio a doble ciego con pacientes neutropénicos febriles, pediátricos y adultos, en el cual no se administró premedicación alguna destinada a prevenir reacciones relacionadas con la infusión, los pacientes que fueron tratados con AmBisome® presentaron, en el día 1, una menor incidencia de fiebre relacionada con la infusión (17% vs. 44%), escalofríos (18% vs. 54%) y vómitos (6% vs. 8%), en comparación con los tratados con desoxicolato de anfotericina B.

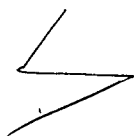
La incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión en el día 1, en pacientes pediátricos y adultos, se resume en la tabla siguiente:

**Tabla 6**

<b><i>Incidencia de las reacciones relacionadas con la infusión en el día 1, de acuerdo con la edad de los pacientes</i></b>				
	<b><i>Pacientes pediátricos (≤ 16 años de edad)</i></b>		<b><i>Pacientes adultos (&gt; 16 años de edad)</i></b>	
	<b><i>AmBisome®</i></b>	<b><i>Anfotericina B</i></b>	<b><i>AmBisome®</i></b>	<b><i>Anfotericina B</i></b>
Número total de pacientes que recibieron por lo menos 1 dosis de la droga en estudio	48	47	295	297
Pacientes con fiebre <sup>†</sup> , incremento ≥ 1,0° C	6 (13%)	22 (47%)	52 (18%)	128 (43%)
Pacientes con escalofríos	4 (8%)	22 (47%)	59 (20%)	165 (56%)
Pacientes con náuseas	4 (8%)	4 (9%)	38 (13%)	31 (10%)
Pacientes con vómitos	2 (4%)	7 (15%)	19 (6%)	21 (7%)
Pacientes con otras reacciones	10 (21%)	13 (28%)	47 (16%)	69 (23%)

GADOR S. A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086



GADOR S. A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.569-L 2340

2183



† Temperatura corporal del día 1 aumentada por sobre la temperatura obtenida en el término de 1 hora antes de la infusión (temperatura preinfusional) o por sobre el menor valor infusional (ausencia de registro de la temperatura preinfusional)

Durante todas las infusiones de la droga en estudio, los fenómenos cardiorrespiratorios, con excepción de la vasodilatación (rubor), fueron más frecuentes entre los pacientes tratados con anfotericina B, según queda resumido en el cuadro siguiente:

<b><i>Incidencia de fenómenos cardiorrespiratorios relacionados con la infusión</i></b>		
<b><i>Evento</i></b>	<b><i>AmBisome<sup>®</sup>, n = 343</i></b>	<b><i>Anfotericina B, n = 344</i></b>
Hipotensión	12 (3,5%)	28 (8,1%)
Taquicardia	8 (2,3%)	43 (12,5%)
Hipertensión	8 (2,3%)	39 (11,3%)
Vasodilatación	18 (5,2%)	2 (0,6%)
Disnea	16 (4,7%)	25 (7,3%)
Hiperventilación	4 (1,2%)	17 (4,9%)
Hipoxia	1 (0,3%)	22 (6,4%)

El porcentaje de pacientes que recibieron drogas para el tratamiento o para la prevención de reacciones relacionadas con la infusión (por ejemplo acetaminofeno, difenhidramina, meperidina e hidrocortisona) fue menor entre los pacientes tratados con AmBisome<sup>®</sup> que en aquellos tratados con desoxicolato de anfotericina B.

Se presentaron algunos informes de taquicardia, disnea, broncoespasmo, hipotensión, enrojecimiento, opresión en el pecho, dolor en el pecho y dolor osteomuscular (descrito como artralgia, dolor de espalda o dolor en los huesos) asociados con la administración de AmBisome<sup>®</sup>; en ocasiones estos eventos fueron severos. Cuando se observaron dichos síntomas, la reacción se desarrolló en el lapso de unos pocos minutos después del comienzo de la infusión, desapareciendo con rapidez al detener la misma. Es posible que los síntomas no se presenten con cada dosis posterior o cuando se utilicen velocidades de infusión más lentas (durante más de 2 horas). Además, también se pueden evitar las reacciones relacionadas con la infusión mediante el uso de medicación previa. Sin embargo, las reacciones severas relacionadas con la infusión pueden requerir la interrupción permanente de AmBisome<sup>®</sup> (véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS en la prevención o el tratamiento de estas reacciones).

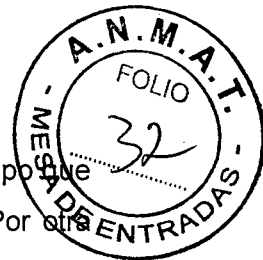
***Toxicidad e interrupción de la administración.***

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTIC BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11589-L 2340

21



Se observó una incidencia significativamente menor de toxicidad grado 3 ó 4 en el grupo que recibió AmBisome® en comparación con el grupo de anfotericina B convencional. Por otra parte, casi tres veces más pacientes a los que se administró anfotericina B requirieron una reducción de la dosis o la interrupción de la administración, por toxicidad de la droga en estudio o debido a una reacción relacionada con la velocidad de infusión, en relación a aquellos que recibieron AmBisome®.

**Fenómenos adversos menos frecuentes.**

También se han informado los siguientes fenómenos adversos en 2% a 10% de los pacientes tratados con AmBisome® que recibían quimioterapia o se les había efectuado un trasplante de médula ósea:

*Generales:* Aumento del tamaño abdominal, reacción alérgica, celulitis, reacción inmunológica mediada por células, edema facial, enfermedad de injerto versus huésped, malestar y dolor de cuello

*Aparato cardiovascular:* Arritmias, fibrilación auricular, bradicardia, paro cardíaco, cardiomegalia, hemorragia, hipotensión postural, enfermedad cardíaca valvular, trastorno vascular y vasodilatación (rubor).

*Aparato digestivo:* Anorexia, constipación, sequedad de boca y/o nariz, dispepsia, disfagia, eructos, incontinencia fecal, flatulencia, hemorragia gastrointestinal, hemorroides, hemorragia de encías/bucal, hematemesis, daño hepatocelular, hepatomegalia, anormalidad de las pruebas funcionales hepáticas, mucositis, patología rectal, estomatitis, estomatitis ulcerativa y enfermedad hepática venoclusiva.

*Aparato hemolinfático:* Anemia, alteración de la coagulación, equimosis, sobrecarga líquida, petequias, disminución de la protrombina, aumento de la protrombina y trombocitopenia.

*Alteraciones metabólicas y nutricionales:* Acidosis, aumento de la amilasa, hipercloremia, hiperkalemia, hipermagnesemia, hiperfosfatemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, aumento de la lactato-dehidrogenasa, aumento del nitrógeno no proteico y alcalosis respiratoria.

*Aparato musculoesquelético:* Artralgia, dolor óseo, distonía, mialgia y escalofríos.

*Aparato nervioso:* Agitación, coma, convulsiones, tos, depresión, disestesia, mareos, alucinaciones, nerviosismo, parestesias, somnolencia, anomalías del pensamiento y temblor.

GADOR S.A.  
*Urrutia*  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

*Urrutia*  
~~GADOR S.A.~~  
Dr. NÉSTOR O.  
FARMACEUTICO  
CO-DIRECTOR  
M.N. 28



211 8 1



*Aparato respiratorio:* Asma, atelectasia, hemoptisis, hipo, hiperventilación, síntomas gripales, edema pulmonar, faringitis, neumonía, insuficiencia respiratoria, insuficiencia respiratoria aguda y sinusitis.

*Piel y faneras:* Alopecia, piel seca, herpes simple, inflamación en el sitio de inyección, púrpura, decoloración de la piel, alteraciones cutáneas, úlceras de piel, urticaria y rash vesiculobuloso.

*Sensoriales:* Conjuntivitis, sequedad ocular y hemorragia ocular.

*Aparato urogenital:* Insuficiencia renal aguda, disuria, insuficiencia renal, nefropatía tóxica, incontinencia urinaria y hemorragia vaginal.

Además de los ya mencionados, durante la vigilancia posterior a la comercialización se han informado los siguientes eventos adversos poco frecuentes: reacciones anafilácticas, hipersensibilidad, angioedema, eritema, urticaria, broncoespasmo, cianosis/hipoventilación, edema angioneurótico, edema pulmonar, agranulocitosis, cistitis hemorrágica, rabdomiólisis (asociada con hipopotasemia).

**Pruebas de laboratorio.**

El efecto de AmBisome® sobre las funciones hepática y renal y sobre los electrolitos séricos fue evaluado a partir de valores de laboratorio medidos en forma repetida. La frecuencia y la magnitud de las anomalías de las pruebas hepáticas fueron similares en los grupos que recibieron AmBisome® y anfotericina B. La nefrotoxicidad se definió como el aumento de los valores de creatinina un 100% o más por sobre los valores preterapéuticos en pacientes adultos, siempre que la concentración máxima de creatinina fuese > 1,2 mg/dl. La hipokalemia se definió como niveles de potasio ≤ 2,5 mmol/l en cualquier momento después del tratamiento.

En el estudio aleatorizado a doble ciego, la incidencia de nefrotoxicidad, la concentración máxima media de creatinina, la variación media de la creatinina sérica respecto del valor basal y la incidencia de hipokalemia fueron menores en el grupo tratado con AmBisome®, tal como se resume en el cuadro siguiente:

<b>Evidencias de nefrotoxicidad</b>		
	<b>AmBisome®</b>	<b>Anfotericina B</b>
<b>Número total de pacientes que recibieron por lo menos 1 dosis de la droga en estudio</b>	343	344

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAF  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.R. 11598-L.2340

2183



Nefrotoxicidad	64 (18,7%)	116 (33,7%)
Creatinina máxima media	1,24 mg/dl	1,52 mg/dl
Variación media de la creatinina respecto del valor basal	0,48 mg/dl	0,77 mg/dl
Hipokalemia	23 (6,7%)	40 (11,6%)

*Interferencia con el ensayo químico del fósforo:*

Pueden producirse aumentos falsos del fosfato sérico cuando las muestras de los pacientes tratados con AmBisome® se analicen mediante el ensayo PHOSm (por ejemplo, utilizado en los analizadores Beckman Coulter incluyendo el Synchron LX20). Este ensayo se diseñó para la determinación cuantitativa de fósforo inorgánico en las muestras de suero, plasma u orina humanos.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS**

**Precauciones**

**Generales**

Como ocurre con cualquier producto que contenga anfotericina B, AmBisome® debe ser administrado por personal entrenado. Durante el período inicial de administración, los pacientes deben ser sometidos a estrecha observación clínica. Se ha demostrado que AmBisome® es significativamente menos tóxico que el desoxicolato de anfotericina B, en particular con respecto a la nefrotoxicidad; sin embargo, aún pueden producirse eventos adversos, incluyendo reacciones adversas renales.

En estudios que compararon 3 mg/kg diarios de AmBisome® con dosis más altas (5, 6 o 10 mg/kg diarios), se observó que las tasas de incidencia de aumento de la creatinina sérica, hipopotasemia e hipomagnesemia eran notablemente mayores en los grupos de dosis altas.

**Pruebas de laboratorio**

El control de los pacientes debe incluir la evaluación de las funciones renal, hepática y hematopoyética, así como el comportamiento de los electrolitos (en particular, magnesio y potasio). Esto es particularmente importante en los pacientes que reciben medicamentos nefrotóxicos concomitantes (consultar **Interacciones farmacológicas**). Debido al riesgo de hipopotasemia, podría ser necesario un suplemento adecuado de potasio durante el curso de administración de AmBisome®. 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 suspensión del tratamiento.

GABOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GABOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTIC BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.589-L 2340

2183



### Interacciones farmacológicas

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

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

*Corticoesteroides y corticotrofina (ACTH):* el uso concomitante de corticoesteroides y ACTH puede potenciar la hipokalemia, la que podría predisponer a la disfunción cardíaca. Cuando se los emplee concomitantemente, monitorear estrechamente los electrolitos séricos y la función cardíaca.

*Glucósidos de la digital:* su empleo concomitante puede inducir hipokalemia y potenciar la toxicidad digitalica. Cuando se los administra en forma conjunta, se deberá monitorear estrechamente la potasemia.

*Flucitosina:* el uso concomitante de flucitosina puede aumentar la toxicidad de esta última, posiblemente por incremento de su captación celular y/o alteración de su excreción renal.

*Azoles (ketoconazol, miconazol, clotrimazol, etc.):* los estudios en animales, efectuados *in vitro* e *in vivo*, con la combinación de anfotericina B e imidazoles, sugieren que los imidazoles pueden inducir resistencia fúngica a la anfotericina B. El tratamiento combinado debe ser administrado con precaución, en particular en pacientes con compromiso inmune.

*Transfusión de leucocitos:* se ha informado toxicidad pulmonar aguda en pacientes que recibían simultáneamente anfotericina B por vía intravenosa y transfusiones leucocitarias. Se recomienda separar estas infusiones por un periodo tan largo como sea posible y debe controlarse la función pulmonar.

*Otras medicaciones nefrotóxicas:* el uso concomitante de anfotericina B y otras medicaciones nefrotóxicas (por ejemplo, ciclosporina, aminoglucósidos y pentamidina) puede aumentar el potencial de toxicidad farmacológica renal en algunos pacientes. Sin embargo, en los pacientes que reciben ciclosporina y/o aminoglucósidos concomitantemente, AmBisome® se asoció a nefrotoxicidad mucho menor que con la anfotericina B. Se recomienda el monitoreo intenso de la función renal en los pacientes que requieren cualquier combinación de medicaciones nefrotóxicas.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.889-L 2340

218



*Relajantes del músculo esquelético:* la hipokalemia inducida por la anfotericina B puede aumentar el efecto curariforme de los relajantes de la musculatura esquelética (por ejemplo, tubocurarina). Cuando se los administra de modo concomitante, deben monitorearse de modo estrecho los niveles séricos de potasio.

### **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**

No se han llevado cabo estudios de largo plazo en animales que estuviesen destinados a evaluar el potencial carcinogénico de AmBisome®.

AmBisome® no ha sido investigado con el fin de determinar su potencia mutagénica. Un estudio reproductivo de fase I en ratas, halló un ciclo estral anormal (diestro prolongado) y un número reducido de cuerpos lúteos en los grupos de dosis elevadas (10 y 15 mg/kg, que constituyen dosis equivalentes a dosis humanas de 1,6 y 2,4 mg/kg en base a la superficie corporal). AmBisome® no afectó la fertilidad ni los días transcurridos hasta la copulación. No hubo efectos sobre la función reproductiva masculina.

### **Embarazo.**

No ha habido estudios adecuados y bien controlados de AmBisome® en mujeres embarazadas. Las infecciones fúngicas sistémicas han sido tratadas con éxito en mujeres grávidas mediante el desoxicolato de anfotericina B, aunque el número de casos informados ha sido insuficiente para extraer conclusiones sobre la seguridad de AmBisome® durante el embarazo.

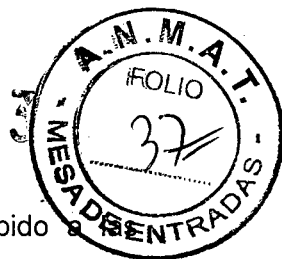
Los estudios de fase II efectuados tanto en ratas como en conejos, han llegado a la conclusión de que en estas especies, AmBisome® no presenta potencial teratogénico. En ratas, la dosis no tóxica materna de AmBisome® se estimó en 5 mg/kg (equivalentes a 0,16 a 0,8 veces el rango posológico clínico humano recomendado, de 1 a 5 mg/kg), y en conejos, en 3 mg/kg (equivalentes a 0,2 a 1 veces el rango posológico clínico humano recomendado), de acuerdo con la corrección según la superficie corporal. Los conejos que recibieron las dosis superiores de AmBisome® (equivalentes a 0,5 a 2 veces la dosis humana recomendada) experimentaron un mayor índice de abortos espontáneos que los grupos de control. AmBisome® sólo debe ser utilizado en el embarazo si los posibles beneficios a obtener superan los potenciales riesgos para la madre y el feto.

### **Lactancia.**

GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.589-L 2340

218



Se desconoce si AmBisome® se excreta en la leche materna humana. Debido a potenciales reacciones adversas severas que podrían ocurrir en los lactantes, debe tomarse una decisión acerca de la interrupción de la lactancia o de la imperiosa necesidad de administrar la droga a la madre.

**Uso pediátrico.**

Los pacientes pediátricos (de 1 mes a 16 años) que presentan una presunta infección fúngica (y tratamiento empírico), infecciones fúngicas sistémicas o leishmaniasis visceral, han sido tratados con éxito con AmBisome®. En estudios que incluyeron a 273 pacientes pediátricos a los que se administró AmBisome® y 11 a quienes se administró anfotericina B, no se observaron evidencias de diferencias en cuanto a la eficacia o la seguridad de AmBisome® en comparación con los adultos. Dado que los pacientes pediátricos han recibido AmBisome® en dosis comparables a las utilizadas en adultos según el peso corporal en kg, en dicha población no se requiere ajuste de dosis. En pacientes pediátricos de menos de 1 mes de edad no se han establecido la seguridad y la efectividad.

**Pacientes gerontes.**

La experiencia con AmBisome® comprendió a 71 pacientes. En ellos no fue necesario modificar la dosis. Como sucede con la mayor parte de las drogas, los pacientes gerontes que reciben AmBisome® deben ser cuidadosamente controlados.

**Advertencias especiales**

Se ha informado reacciones anafilácticas y anafilactoides debido al desoxicolato de anfotericina B y otras medicaciones que contienen anfotericina B, entre ellas AmBisome®. En caso de tener lugar una reacción anafiláctica/anafilactoide severa, la infusión debe ser interrumpida de inmediato y el paciente no debe recibir nuevas infusiones del fármaco.

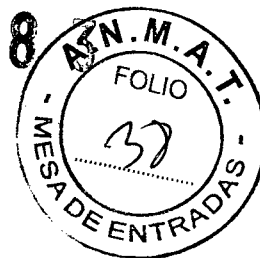
Pueden producirse otras reacciones graves relacionadas con la infusión durante la administración de productos que contienen anfotericina B, incluyendo AmBisome® (ver EFECTOS COLATERALES). A pesar de que las reacciones relacionadas con la infusión no suelen ser graves, en el caso de los pacientes que reciben terapia con AmBisome® se deben considerar medidas preventivas o el tratamiento de estas reacciones. Se informaron como medidas exitosas para el tratamiento o la prevención la reducción de la velocidad de

GADOR S.A.  
*[Signature]*  
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

*[Signature]*  
GADOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.382-L. 2340

*[Handwritten mark]*

218



infusión (durante más de dos horas) o la administración de dosis de rutina de difenhidramina, paracetamol, meperidina y/o hidrocortisona.

### CONTRAINDICACIONES

AmBisome® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes, excepto que en opinión del médico la enfermedad a tratar tenga riesgo vital y sólo pueda tratarse con este medicamento.

### CONSERVACIÓN

#### Frascos-ampolla con liofilizado

No conservar a temperaturas superiores a 25°C.

#### AmBisome® reconstituido concentrado (no diluido)

El concentrado de AmBisome® obtenido después de su reconstitución con agua destilada esterilizada puede ser conservado en heladera (2°-8° C) por hasta 24 hs. Proteger de la luz. No congelar.

#### AmBisome® diluido en solución de dextrosa

Proteger de la luz. No congelar. La infusión de AmBisome® debe efectuarse dentro de las 6 hs de diluido con solución estéril de dextrosa.

**No conservar frascos-ampolla parcialmente usados.**

### SOBREDOSIFICACIÓN

La toxicidad de AmBisome® debida a sobredosis no ha sido definida. En caso de tener lugar una sobredosis, la administración debe cesar de inmediato. Deberán instituirse medidas de sostén sintomáticas. Supervisar cuidadosamente el estado clínico incluyendo la función renal y hepática, los electrolitos séricos y el estado hematológico. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal no parecen afectar la eliminación de AmBisome®.

*"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:*

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.**

**Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

**Optativamente otros Centros de Toxicología".**

*Tratamiento orientativo inicial de la sobredosificación: luego de la cuidadosa evaluación clínica del paciente, de la valorización del tiempo transcurrido desde la ingesta o*

GADORS.A.

ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

~~GADOR S.A.~~

Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTIC BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11.389 L 2340

218



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, lavado gástrico, administración de carbón activado y purgante salino (45 a 60 minutos luego del carbón activado).

**PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 1 frasco-ampolla con AmBisome® liofilizado, 1 ampolla con disolvente y 1 filtro de 5 micras.

***“Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.***

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Elaborado por Gilead Science Inc., San Dimas, CA 91773 – USA

Importado y distribuido por: **GADOR S.A.** Darwin 429 - 1414 - Buenos Aires - Tel: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43.344

Fecha de última revisión:

**GADOR S.A.**  
*Adelmo F. Abeniacar*  
**ADELMO F. ABENIACAR**  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

*S*

*Néstor O. Manó*  
**GADOR S.A.**  
**Dr. NÉSTOR O. MANÓ**  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.369-L. 2340