



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-4745-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 11 de Mayo de 2018

Referencia: 1-0047-0000-015112-17-6

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015112-17-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GILEAD SCIENCES INC., representada en el país por la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada: AMBISOME / ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS 50 mg, autorizado por el Certificado N° 43.344.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrantes en el documento IF-

2018-12043177-APN-DERM#ANMAT; para la Especialidad Medicinal denominada: AMBISOME / ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE LIOFILIZADO, ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS 50 mg, propiedad de la firma GILEAD SCIENCES INC., representada en el país por la firma GADOR S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.344, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-015112-17-6

mel

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.05.11 09:47:58 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.11 09:48:00 -03'00'

ORIGINAL



Proyecto de prospecto interior de envase

AMBISOME®
ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS 50 mg
Inyectable liofilizado

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de polvo liofilizado contiene:

Anfotericina B (en liposomas).....50 mg
Excipientes: Sacarosa, Fosfatidilcolina Hidrogenada de soja,
Diestearoilfosfatidilglicerol, Colesterol, Succinato disódico hexahidratado,
Alfa tocoferol..... c.s.

Cada frasco ampolla disolvente contiene:

Agua destilada esterilizada..... 12 ml

1 ACCIÓN TERAPÉUTICA

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


La anfotericina B es un antibiótico antifúngico poliénico macrocíclico producido por *Streptomyces nodosus*.

2 INDICACIONES Y USO

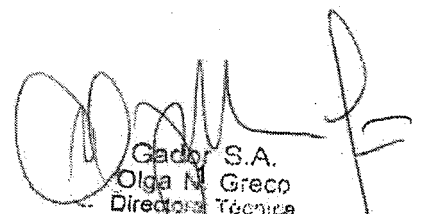
AmBisome® está indicado en adultos y niños desde 1 mes hasta los 18 años de edad para:

- El tratamiento de micosis sistémicas y/o profundas graves.
- El tratamiento de la leishmaniasis visceral en pacientes inmunocompetentes, tanto adultos como niños.
- El tratamiento empírico de presuntas infecciones fúngicas en pacientes con neutropenia febril, cuando la fiebre no responda al tratamiento con antibióticos de amplio espectro, y los estudios pertinentes no logren determinar un origen bacteriano o viral.

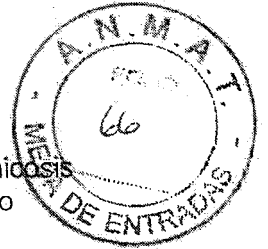
Algunas de las infecciones tratadas exitosamente con AmBisome® son: candidiasis diseminada, aspergilosis, mucormicosis, micetoma crónico, meningitis criptocócica y leishmaniasis visceral.


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT



AmBisome no debe utilizarse para el tratamiento de las formas comunes de micosis clínicamente inaparentes que solo se evidencian mediante pruebas cutáneas o serológicas positivas.

3 CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

3.1 DESCRIPCIÓN

Vial conteniendo polvo liposomal para solución para perfusión, más ampolla con disolvente y filtro de 5 micras.

Pasta o polvo liofilizado, estéril, de color amarillo.

Cada vial contiene 50 mg de anfotericina B encapsulada en liposomas como principio activo. Después de la reconstitución, el concentrado contiene 4 mg/ml de anfotericina B.

Cada ampolla contiene 12 ml de agua para inyectables.

3.2 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

3.2.1 Farmacodinámica


Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

La anfotericina B es un antibiótico antifúngico poliélico macrocíclico producido por *Streptomyces nodosus*. La anfotericina B es fungistática o fungicida según la concentración que se alcance en los líquidos corporales y la sensibilidad del hongo. Se cree que la molécula actúa ligando los esteroides presentes en la membrana celular fúngica, lo que provoca una variación en la permeabilidad de la membrana y permite la filtración de distintas moléculas pequeñas. Las membranas celulares de los mamíferos también contienen esteroides, y se ha sugerido que el daño que la anfotericina B produce en las células humanas y fúngicas podría compartir mecanismos comunes. La parte lipófila de la anfotericina permite que la molécula se integre en la bicapa lipídica de los liposomas. Los liposomas son vesículas esféricas cerradas, formadas a partir de una variedad de sustancias anfipáticas, tales como fosfolípidos. Los fosfolípidos se disponen en membranas bicapa al exponerse a soluciones acuosas.

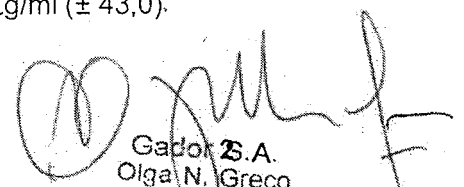
3.2.2 Farmacocinética

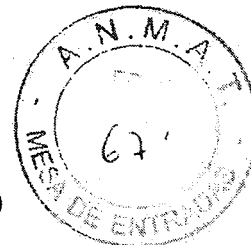
El perfil farmacocinético de AmBisome (anfotericina liposomal B (L-AmB)), basado en las concentraciones plasmáticas totales de anfotericina B, se determinó en pacientes con cáncer y neutropenia febril y en pacientes con trasplante de médula ósea, que recibieron perfusiones de 1 hora de duración de entre 1,0 y 7,5 mg/kg/día de L-AmB durante 3 a 20 días. L-AmB tiene un perfil farmacocinético significativamente diferente del informado en la literatura para las presentaciones convencionales de anfotericina B, con mayores concentraciones plasmáticas ($C_{máx}$) de anfotericina B y un mayor tiempo de exposición (AUC_{0-24}) en comparación con la anfotericina B convencional. Los valores de los parámetros farmacocinéticos de L-AmB (media \pm desviación estándar) obtenidos después de la primera y última dosis se encuentran dentro de los siguientes intervalos:

$C_{máx}$ 7,3 μ g/ml (\pm 3,8) a 83,7 μ g/ml (\pm 43,0).


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.623.717

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. No 9957
IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT



$T_{1/2}$	6,3 h (\pm 2,0) a 10,7 h (\pm 6,4)
AUC ₀₋₂₄	27 μ g.h/ml (\pm 14) a 555 μ g.h/ml (\pm 311)
Depuración (Cl)	11 ml/h/kg (\pm 6) a 51 ml/h/kg (\pm 44)
Volumen de distribución (Vss)	0,10 l/kg (\pm 0,07) a 0,44 l/kg (\pm 0,27)

Los valores farmacocinéticos mínimo y máximo no están relacionados necesariamente con las dosis mínima y máxima, respectivamente. Tras la administración de L-AmB, el estado estacionario se alcanzó rápidamente (generalmente en los cuatro primeros días de dosificación).

Absorción

La farmacocinética de anfotericina B después de la primera dosis de L-AmB no es lineal, ya que las concentraciones de anfotericina B son mayores que lo proporcional al incremento de la dosis. Se cree que esta respuesta no proporcional a la dosis se debe a la saturación de la depuración de L-AmB por el sistema reticuloendotelial. No hubo acumulación significativa del fármaco en plasma después de la administración repetida de 1 a 7,5 mg/kg/día.

Distribución

El volumen de distribución en el día 1 y en estado estacionario sugiere que la anfotericina B se distribuye extensamente en los tejidos.

Eliminación

Después de la administración repetida de L-AmB, la semivida de eliminación terminal ($t_{1/2\beta}$) de anfotericina B fue de aproximadamente 7 horas. No se ha estudiado la excreción de L-AmB. Se desconocen las vías metabólicas de la anfotericina B y de L-AmB. Debido al tamaño de los liposomas, no hay filtración glomerular ni eliminación renal de L-AmB, lo que evita que la anfotericina B interactúe con las células de los túbulos distales y reduce el potencial de nefrotoxicidad observado con las presentaciones de la anfotericina B convencional.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de L-AmB no se ha estudiado formalmente. Los datos sugieren que no es necesario ajustar la dosis en los pacientes que reciben hemodiálisis o procedimientos de filtración; sin embargo, se debe evitar la administración de L-AmB durante tales procedimientos.


Relación entre farmacocinética y farmacodinámica

Mecanismo de resistencia

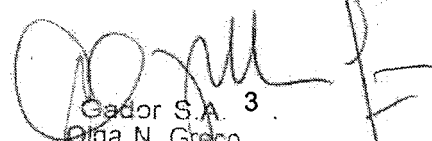
La resistencia intrínseca, aunque se presenta rara vez, podría deberse principalmente a la disminución del nivel de ergosterol o a un cambio en el lípido diana, lo que reduciría la unión de la anfotericina B a la membrana celular.

Puntos de corte

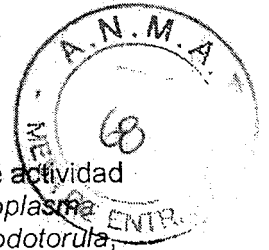
Aún no se han definido los puntos de corte según el comité EUCAST para L-AmB; sin embargo, la sensibilidad a L-AmB puede ser distinta a la sensibilidad al desoxicolato de


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
C.N.I. 13.653.717

Gilead Sciences


Gador S.A. 3
Olga N. Greco
Directora Técnica
C.N.I. 13.653.717

IF-2018-12043276-APN DERM#ANMAT



anfotericina B. La anfotericina B, el componente antifúngico de L-AmB, exhibe actividad *in vitro* frente a muchas especies de hongos: la mayoría de las cepas de *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida* spp., *Blastomyces dermatidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii* y *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium marneffi*, y miembros del grupo de mohos mucormicetos, que incluyen *Mucor mucedo*, *Rhizomucor* y *Rhizopus oryzae*.

La mayoría de las especies de hongos clínicamente importantes parecen ser sensibles a la anfotericina B, aunque se han notificado casos raros de resistencia intrínseca; por ejemplo, en algunas cepas de *S. schenckii*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosis* y *Aspergillus terreus*.

L-AmB ha demostrado ser eficaz en modelos animales de leishmaniasis visceral (causada por *Leishmania infantum* y *Leishmania donovani*).

4 POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Tratamiento de las micosis:


El tratamiento generalmente comienza con una dosis diaria de 1,0 mg/kg de peso corporal, y se aumenta gradualmente a 3,0 mg/kg, según se necesite. Actualmente no se dispone de datos suficientes para definir la dosis total que se requiere ni la duración necesaria del tratamiento para la remisión de las micosis. Sin embargo, el uso habitual ha consistido en una dosis acumulada de 1,0 a 3,0 g de anfotericina B en forma de AmBisome® en el transcurso de 3 a 4 semanas. La posología de la anfotericina B en forma de AmBisome® debe ajustarse conforme a los requerimientos específicos de cada paciente.

Mucormicosis

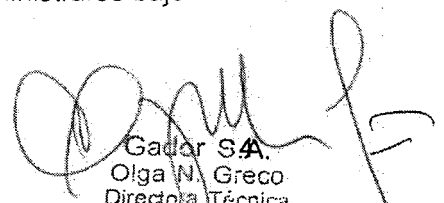
La dosis inicial recomendada es de 5 mg/kg/día. La duración del tratamiento debe determinarse sobre una base individual. Cursos de hasta 6-8 semanas se utilizan comúnmente en la práctica clínica; una mayor duración de la terapia puede requerirse para infecciones más profundas o en casos de ciclos prolongados de quimioterapia o neutropenia. Aunque se han usado dosis mayores de 5 mg/kg y hasta un máximo de 10 mg/kg en estudios clínicos y en la práctica clínica, los datos sobre la seguridad y eficacia de AmBisome para el tratamiento de la mucormicosis en estas dosis más altas son limitados. Por lo tanto, debe hacerse una evaluación del riesgo: beneficio individual para cada paciente para determinar si los beneficios potenciales del tratamiento son mayores que el riesgo conocido de toxicidad a dosis mayores de AmBisome (ver sección 5).

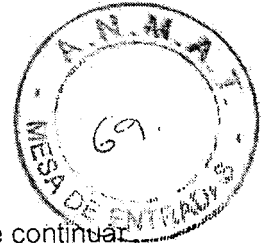
Tratamiento de la leishmaniasis visceral:

Se puede utilizar una dosis total de 21,0 a 30,0 mg/kg de peso corporal administrada en el transcurso de 10 a 21 días para el tratamiento de esta enfermedad. A la fecha, no se dispone de información completa acerca de los detalles referentes a la dosis óptima y al eventual desarrollo de resistencia. Este producto debe administrarse bajo supervisión médica estricta.


Gustavo H. Osorio
Apoderado
D.N.I. 13.853.713

Gilead Sciences


Gadur S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357
IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT



Tratamiento empírico de la neutropenia febril:

La dosis diaria recomendada es de 3 mg/kg de peso corporal al día. Se debe continuar el tratamiento hasta que la temperatura registrada se mantenga normalizada durante 3 días consecutivos. En cualquier caso, el tratamiento debe suspenderse después de 42 días como máximo.

Población pediátrica

AmBisome® se ha utilizado exitosamente para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas en niños y de presuntas infecciones fúngicas en niños con neutropenia febril, sin informes de acontecimientos adversos inusuales. AmBisome® ha sido estudiado en pacientes pediátricos de un mes a 18 años de edad. Las dosis utilizadas en estos estudios clínicos fueron las mismas que se utilizaron en adultos, basadas en mg/kg de peso corporal.

AmBisome® no está recomendado para uso en niños menores de 1 mes, debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

Ancianos

No es necesario modificar la dosis ni la frecuencia de administración.

Insuficiencia renal

AmBisome® ha sido administrado en estudios clínicos a un gran número de pacientes con insuficiencia renal preexistente, en dosis iniciales que varían de 1 a 3 mg/kg/día, y no ha sido necesario ajustar la dosis ni la frecuencia de la administración [véase *Advertencias y precauciones (7.1)*].

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos para efectuar recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática [véase *Advertencias y precauciones (7.1)*].


Método de administración

AmBisome® debe administrarse en infusión intravenosa durante un período de 30 a 60 minutos. Para administrar dosis superiores a 5 mg/kg/día, se recomienda perfundir por vía intravenosa durante un período de 2 horas [véase *Advertencias y precauciones (7.1)*]. La concentración recomendada para la perfusión intravenosa es de 0.20 mg/ml a 2.00 mg/ml de anfotericina B en forma de AmBisome®.

Para obtener instrucciones para la reconstitución y dilución del producto antes de su administración, ver la sección siguiente.

- **Precauciones especiales para la preparación, el desecho y otras formas de manipulación**

Lea detenidamente toda esta sección y la sección 7.1 antes de comenzar la reconstitución.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957 5

IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT



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

AmBisome® debe reconstituirse utilizando agua estéril para preparaciones inyectables (sin un agente bacteriostático) y diluirse en una solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) exclusivamente para perfusión.

El uso de cualquier solución distinta de las recomendadas, o la presencia de un agente bacteriostático (p. ej. alcohol bencílico) en la solución, puede causar la formación de precipitados de AmBisome®.

Ambisome® NO es compatible con soluciones salinas y no debe reconstituirse ni diluirse con soluciones salinas, ni tampoco administrarse por una vía intravenosa que se haya usado previamente para soluciones salinas, a menos que la vía se enjuague previamente con una solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) para perfusión. Si esto no es factible, AmBisome® debe administrarse por una vía intravenosa diferente.


NO mezcle AmBisome® con otros productos medicinales o electrolitos.

Se debe seguir estrictamente una técnica aséptica en todas las manipulaciones, ya que AmBisome® no contiene ningún agente bacteriostático ni conservante como tampoco los llevan los materiales especificados para la reconstitución y dilución.

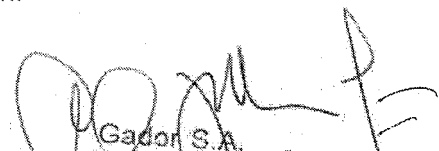
AmBisome® debe ser reconstituido por personal adecuadamente capacitado.

Los viales de AmBisome®, que contienen 50 mg de anfotericina B, se preparan del siguiente modo:

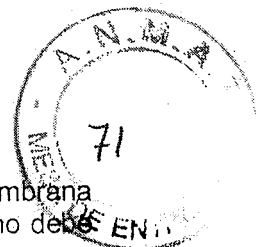
1. Añadir 12 ml de agua estéril para preparaciones inyectables a cada vial de AmBisome®, para obtener un preparado que contenga 4 mg/ml de anfotericina B.
2. INMEDIATAMENTE después de añadir el agua, AGITAR EL VIAL DE FORMA VIGOROSA durante 30 segundos para que AmBisome® se disperse por completo. Una vez reconstituido, el concentrado es una dispersión amarilla translúcida. Inspeccionar visualmente el vial para confirmar que no contenga material particulado y seguir agitándolo hasta obtener una dispersión completa. No utilizar si se observa alguna precipitación de material extraña.
3. Calcular la cantidad de AmBisome® reconstituido (4 mg/ml) para su dilución posterior (véase la tabla 1).
4. Para obtener la solución para perfusión, el producto reconstituido de AmBisome® se diluye con una cantidad en volumen de entre una (1) y diecinueve (19) partes de solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) para perfusión, a fin de obtener una concentración final en el intervalo recomendado de 2,00 mg/ml a 0,20 mg/ml, de anfotericina en forma de AmBisome® (véase la tabla 1).
5. Con una jeringa estéril, aspirar el volumen calculado de AmBisome® reconstituido. Utilizando el filtro de 5 micrómetros proporcionado, instilar el preparado de AmBisome® en un recipiente estéril con la cantidad correcta de solución de dextrosa (5%, 10% o 20%) para perfusión.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osti
Apoderado
D.N.I. 13.653.711

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. 6

IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT



Para la perfusión intravenosa de AmBisome®, se puede utilizar un filtro de membrana en la vía de infusión. Sin embargo, el diámetro medio de los poros del filtro no debe ser menor de 1,0 micrómetro.

Tabla 1: Ejemplo de la preparación de la solución de AmBisome® para perfusión en dosis de 3 mg/kg/día en solución de dextrosa al 5% para perfusión.

Peso (kg)	Número de viales	Cantidad de AmBisome® (mg) a retirar para su dilución posterior	Volumen de AmBisome® reconstituido (ml)*	Para obtener una concentración de 0,20 mg/ml (dilución 1 en 20)		Para obtener una concentración de 2,00mg/ml (dilución 1 en 2)	
				Volumen necesario de dextrosa al 5% (ml)	Volumen total (ml; AmBisome® más dextrosa al 5%)	Volumen necesario de dextrosa al 5% (ml)	Volumen total (ml; AmBisome® más dextrosa al 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

* Cada vial de AmBisome® (50 mg) se reconstituye con 12 ml de agua para preparaciones inyectables a fin de obtener una concentración de 4 mg/ml de anfotericina B.

Cualquier porción del producto que no se haya utilizado o material residual deberá desecharse de acuerdo con la normativa local vigente.

• **Incompatibilidades**

AmBisome® es incompatible con soluciones salinas, y no puede mezclarse con otros productos medicinales o electrolitos.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos, excepto aquellos indicados en la sección anterior.


5 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Polvo estéril para solución para perfusión.

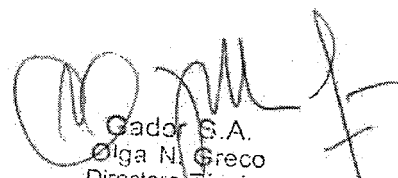
Cada vial contiene 50 mg de anfotericina (50.000 unidades) encapsulada en liposomas. Después de la reconstitución, el concentrado contiene 4 mg/ml de anfotericina B.

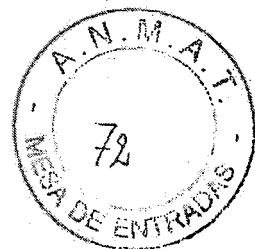
6 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes indicados en la sección 10 a no ser que, en opinión del médico, la enfermedad que requiere tratamiento sea potencialmente mortal y sensible solamente al tratamiento con AmBisome®.


GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.711

Gilead Sciences


Gador S.A.
 Olga N. Greco
 Directora Técnica
 Mat. N° 9957



7 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

7.1 GENERALES

Anafilaxis y reacciones anafilactoides

Se han informado anafilaxia y reacciones anafilactoides asociadas con la perfusión de AmBisome®. Pueden producirse reacciones de tipo alérgicas, entre ellas reacciones graves relacionadas con la perfusión, durante la administración de productos que contienen anfotericina, incluido AmBisome® [véase *Reacciones adversas (9)*]. Por lo tanto, se recomienda administrar una dosis de prueba antes de iniciar un nuevo ciclo de tratamiento. Con este objetivo, se puede perfundir una pequeña cantidad de AmBisome® (p. ej., 1 mg) en el transcurso de unos 10 minutos, detener la perfusión y observar atentamente al paciente durante los siguientes 30 minutos. Si no se han producido reacciones alérgicas ni anafilácticas/anafilactoides graves, se puede continuar la perfusión de la dosis de AmBisome®. Si se produce una reacción alérgica o anafiláctica/anafilactoides grave, se debe detener inmediatamente la perfusión y el paciente no deberá recibir más perfusiones de AmBisome®.

Reacciones relacionadas con la perfusión


Pueden producirse otras reacciones graves relacionadas con la perfusión durante la administración de productos que contienen anfotericina B, incluido AmBisome® [véase *Reacciones adversas (9)*]. Aunque las reacciones relacionadas con la perfusión no suelen ser graves, se deberá considerar la posibilidad de adoptar medidas de precaución para la prevención o el tratamiento de estas reacciones en pacientes que reciban tratamiento con AmBisome®. Medidas como disminuir la velocidad de perfusión (administración durante 2 horas) o administrar dosis rutinarias de difenhidramina, paracetamol, meperidina y/o hidrocortisona han demostrado ser efectivas en la prevención o el tratamiento de estas reacciones.

Toxicidad renal

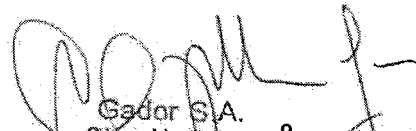
AmBisome® ha demostrado ser considerablemente menos tóxico que la anfotericina B convencional, particularmente en lo que respecta a la nefrotoxicidad; sin embargo, sigue existiendo la posibilidad de que ocurran reacciones adversas renales.

En los estudios que comparan una dosis de 3 mg/kg diarios de AmBisome® con dosis superiores (5, 6 o 10 mg/kg diarios), se observó que las tasas de incidencia del aumento de la creatinina sérica, hipopotasemia e hipomagnesemia fueron considerablemente mayores en los grupos tratados con las dosis altas.

En particular, se debe ser precavido en los casos que requieran tratamiento prolongado. Los electrolitos séricos, en particular el potasio y el magnesio, como también las funciones renal, hepática y hematopoyética, deberán evaluarse regularmente mediante pruebas de laboratorio por lo menos una vez a la semana. Esto es particularmente importante en los pacientes que reciben medicamentos nefrotóxicos de manera concomitante [véase *Interacciones medicamentosas (7.2)*]. La función renal debe ser vigilada estrechamente en estos pacientes. Debido al riesgo de hipopotasemia, es posible que se requiera un suplemento adecuado de potasio durante el ciclo de administración de AmBisome®. Si se produjera una disminución clínicamente significativa de la función renal o un empeoramiento de los otros parámetros, debería


David H. Ostro
Apoderado
D.N.I. 13.653.711

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco 8
Directora Técnica
Mat. Nº 9357

IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT



considerarse la posibilidad de reducir la dosis o de interrumpir el tratamiento temporal o definitivamente.

Toxicidad pulmonar

Se ha informado toxicidad pulmonar aguda en pacientes tratados con anfotericina B (en forma de complejo de desoxicolato sódico) durante o poco después de recibir transfusiones de leucocitos. Se recomienda dejar transcurrir la mayor cantidad de tiempo posible entre una perfusión y otra, y vigilar la función pulmonar.

Pacientes diabéticos:

AmBisome contiene aproximadamente 900 mg de sacarosa por vial. Esto debería tenerse en cuenta cuando se tratan pacientes diabéticos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: No hay estudios en relación a los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Algunas de las reacciones adversas de AmBisome® descritas a continuación pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

7.2 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios específicos de interacciones medicamentosas con AmBisome®. Sin embargo, se sabe que los siguientes productos medicinales interactúan con la anfotericina B y podrían hacerlo con AmBisome®:

Agentes antineoplásicos:

El uso concurrente de agentes antineoplásicos puede potenciar el riesgo de toxicidad renal, broncoespasmo e hipotensión. La administración concomitante de antineoplásicos debe realizarse con precaución.

Corticoides, corticotropina (ACTH) y diuréticos:

El uso concurrente de corticoides, ACTH y diuréticos (de asa y tiazidas) puede potenciar la hipopotasemia.

Glucósidos digitálicos:

La hipopotasemia inducida por AmBisome® puede potenciar la toxicidad de los digitálicos.

Antifúngicos:

No hay evidencia de que el uso de flucitosina con AmBisome® resulte beneficioso. Si bien se ha informado una sinergia entre la anfotericina y la flucitosina, su uso simultáneo puede aumentar la toxicidad de la flucitosina, al aumentar posiblemente su captación celular y/o deteriorar su excreción renal.

Transfusiones de leucocitos:

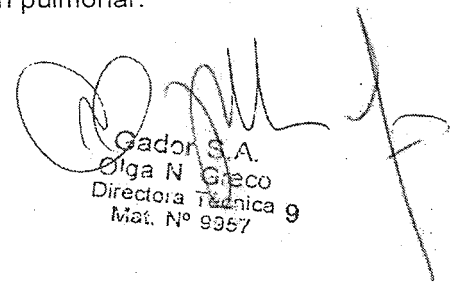
Se ha informado toxicidad pulmonar aguda en pacientes tratados con anfotericina B (en forma de complejo de desoxicolato sódico) durante o poco después de recibir transfusiones leucocitarias. Se recomienda dejar transcurrir la mayor cantidad de tiempo posible entre una perfusión y otra, y vigilar la función pulmonar.

Medicaciones nefrotóxicas:



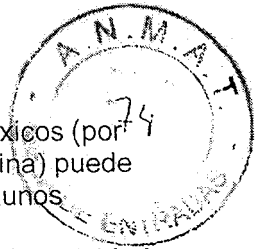
Esteban H. Osio
Apoderado
D.N.I. 13.653.711

Gilead Sciences



Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica 9
Mat. N° 9957

IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT



La administración concomitante de AmBisome® con otros fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, ciclosporina, aminoglucósidos, polimixinas, tacrolimus y pentamidina) puede aumentar el potencial de toxicidad renal inducida por medicamentos en algunos pacientes. Sin embargo, en los pacientes que recibieron ciclosporina y/o aminoglucósidos de manera concomitante, AmBisome® se asoció a una nefrotoxicidad significativamente menor en comparación con la anfotericina B. Se recomienda un control regular de la función renal en los pacientes que reciban AmBisome® con algún medicamento nefrotóxico.

Miorrelajantes:

La hipopotasemia inducida por AmBisome® puede aumentar el efecto curariforme de los miorrelajantes (por ejemplo, tubocurarina).

7.3 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

En los estudios de toxicidad subcrónica realizados en perros (1 mes), conejos (1 mes) y ratas (3 meses) con dosis iguales o, en algunas especies, menores que las dosis clínicas terapéuticas de 1 a 3 mg/kg/día, los órganos afectados por la toxicidad de L-AmB fueron el hígado y los riñones. También se observó trombocitopenia. Todos ellos son dianas conocidas para la toxicidad de la anfotericina B.

L-AmB no fue mutagénico en bacterias ni en mamíferos.

No se han realizado estudios de carcinogénesis con L-AmB.

No se observaron efectos adversos sobre la función reproductora masculina o femenina en ratas.

7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

7.4.1 Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva [Véase *Toxicología preclínica* (7.3)].

7.4.2 Embarazo


No se ha establecido la seguridad de AmBisome® en mujeres embarazadas.

Las infecciones fúngicas sistémicas han sido tratadas con éxito en mujeres embarazadas con anfotericina B convencional sin efectos evidentes sobre el feto, pero el número de casos notificados es insuficiente para establecer cualquier conclusión sobre la seguridad de AmBisome® en el embarazo.

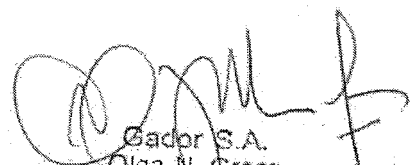
AmBisome® solo deberá utilizarse durante el embarazo si los posibles beneficios superan los riesgos potenciales para la madre y el feto.

7.4.3 Lactancia

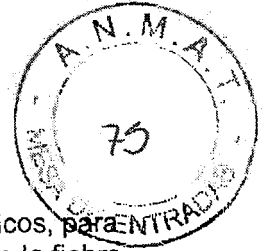
Se desconoce si AmBisome® se excreta en la leche materna humana. Para decidir si amamantar o no mientras se recibe AmBisome®, se deberá tener en cuenta el riesgo potencial para el niño, como también las ventajas de la lactancia materna para él y el beneficio del tratamiento con AmBisome® para la madre.


Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.633.711

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT



8 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de AmBisome® ha sido establecida en una serie de estudios clínicos, para el tratamiento de infecciones micóticas sistémicas, el tratamiento empírico de la fiebre de etiología desconocida en pacientes neutropénicos y el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Entre ellos se incluyen estudios comparativos aleatorizados de AmBisome® frente a la anfotericina B convencional para el tratamiento de aspergilosis y candidiasis confirmadas, en los que ambos productos medicinales exhibieron una eficacia equivalente. Los resultados obtenidos en un ensayo clínico doble ciego aleatorizado, realizado en pacientes adultos y pediátricos con neutropenia febril afectados por una presunta infección fúngica, demostraron que la administración de 3 mg/kg/día de AmBisome® es tan eficaz como el uso de la anfotericina B convencional. La eficacia de AmBisome® en el tratamiento de la leishmaniasis visceral ha quedado claramente demostrada en una población numerosa de pacientes inmunocompetentes e inmunocomprometidos.


Infecciones fúngicas invasivas por hongos filamentosos (IFFI, por sus siglas en inglés), incluyendo Aspergillus spp.:

La eficacia de AmBisome® como tratamiento de primera línea en adultos y niños (> 30 días de edad) inmunocomprometidos, la mayoría de ellos neutropénicos, con IFFI comprobadas o probables, se ha demostrado en un estudio aleatorizado, prospectivo y multicéntrico (estudio AmBiLoad). Se monitoreó a los pacientes durante 12 semanas. Se comparó un régimen posológico habitual de 3 mg/kg/día (N=107) con un régimen posológico que comprendía una dosis de carga de 10 mg/kg/día (N=94) durante los primeros 14 días de tratamiento. Las tasas globales de respuesta favorable fueron del 50 % de los sujetos en el grupo que recibió el régimen posológico habitual y del 46 % de los sujetos en el grupo que recibió una dosis de carga en el conjunto de análisis por intención de tratar modificado. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La mediana de tiempo transcurrido hasta la remisión de la fiebre fue similar en ambos grupos (6 y 5 días, respectivamente). Doce semanas después de recibir la primera dosis de AmBisome®, la sobrevida fue del 72% en el grupo que recibió el régimen posológico habitual y del 59% en el que recibió la dosis de carga; esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

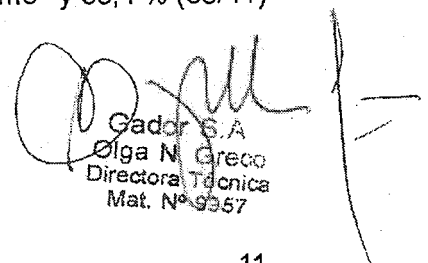
Candidiasis invasiva:

AmBisome® (3 mg/kg/día) exhibió la misma eficacia que Micafungin® (micafungina) (100 mg/día [peso corporal > 40 kg] o 2 mg/kg/día [peso corporal ≤ 40 kg]) como tratamiento de primera línea para la candidemia y la candidiasis invasiva en un estudio de no inferioridad, aleatorizado, doble ciego y multinacional, realizado en adultos y niños. AmBisome® y Micafungin® se administraron durante una mediana de 15 días. La tasa global de respuesta favorable fue del 89,5 % (170/190) en el grupo de AmBisome® y del 89,6 % (181/202) en el grupo de Micafungin® (conjunto de análisis por protocolo). El subestudio pediátrico, en el que participaron 98 pacientes, 57 de ellos menores de 2 años de edad (incluyendo a 19 bebés prematuros), exhibió las siguientes tasas globales de respuesta favorable: 88,1 % (37/42) para AmBisome® y 85,4 % (35/41) para Micafungin® (conjunto de análisis por protocolo).

Mucormicosis invasiva (zigomicosis):

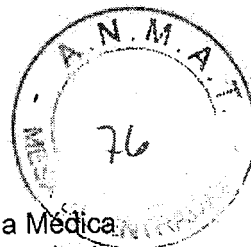

GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

11

IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT



No hay estudios clínicos aleatorizados a gran escala en mucormicosis.

El grupo de trabajo de zigomicosis de la Confederación Europea de Micología Médica (ECMM) recogió prospectivamente casos de pacientes con zigomicosis, 130 pacientes recibieron anfotericina liposomal B (L-AmB) como tratamiento de primera línea, o bien sola (68) o en combinación. En pacientes que la recibieron como la única medicación antifúngica, la tasa de supervivencia fue de 68%. En los pacientes que se curaron, la duración mediana del tratamiento fue de 55 días (rango 14 a 169 días) y la dosis diaria mediana fue de 5 mg/kg (rango 3 a 10 mg/kg), (Skiada et al; Clin Microbiol Infect 2011;17 (12):1859-67).

En un estudio piloto prospectivo de dosis alta (10 mg/kg/día) de anfotericina B liposomal para el tratamiento inicial de la mucormicosis, 29 pacientes que recibieron 10 mg/kg/día tuvieron una duración de tratamiento mediana de 13,5 días (rango 0-28 días). El punto de valoración primario era el éxito del tratamiento en la semana 4 o al final del tratamiento (si era anterior) y 12 (36%) de 33 pacientes evaluables respondieron, incluyendo 18% con respuesta completa; la tasa de respuesta aumentó a 45% en la semana 12. La tasa de supervivencia era de 62% en la semana 12 y 47% en la semana 24 (Lanternier et al; J Antimicrob Chemother 2015; 70(11):3116-23).

Población pediátrica

El perfil farmacodinámico de AmBisome en pacientes pediátricos es consistente con el descrito en pacientes adultos.

9 REACCIONES ADVERSAS

Resumen de las reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido atribuidas a AmBisome®, de acuerdo con los datos de los estudios clínicos y la experiencia durante la comercialización. La frecuencia está basada en el análisis de los datos agrupados obtenidos de estudios clínicos en los que 688 pacientes recibieron tratamiento con AmBisome®; se desconoce la frecuencia de las reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia durante la comercialización. A continuación se presentan las reacciones adversas clasificadas por clase de órgano o sistema según la terminología MedDRA, y ordenadas por frecuencia. En cada intervalo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Las frecuencias se definen como:

Frecuente (> 10 %)


Ocasional (1% al 10%)

Rara (< 1%)

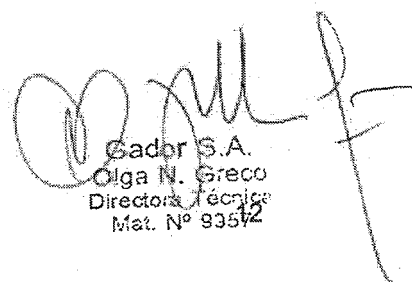
Desconocida (no puede calcularse con los datos disponibles)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

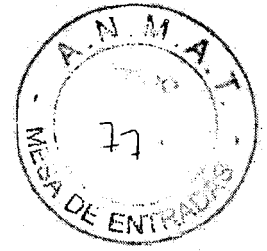
Rara: trombocitopenia


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostu: i
Apoderado
D.N.I. 13.653.711

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 93572

IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT



Desconocida: anemia

Trastornos del sistema inmunitario

Rara: reacción anafilactoide

Desconocida: reacciones anafilácticas, hipersensibilidad

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuente: hipopotasemia

Ocasional: hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglucemia

Trastornos del sistema nervioso

Ocasional: dolor de cabeza

Rara: convulsiones

Trastornos cardíacos

Ocasional: taquicardia

Desconocida: paro cardíaco, arritmia

Trastornos vasculares

Ocasional: hipotensión, vasodilatación, rubefacción

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Ocasional: disnea

Rara: broncoespasmo

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: náuseas, vómitos

Ocasional: diarrea, dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Ocasional: resultados anormales en las pruebas de función hepática, hiperbilirrubinemia, fosfatasa alcalina elevada

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Ocasional: erupción cutánea

Desconocida: edema angioneurótico

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo


Ocasional: dolor de espalda

Desconocida: rabdomiólisis (asociada a hipopotasemia), dolor musculoesquelético (descrito como artralgia o dolor de huesos)

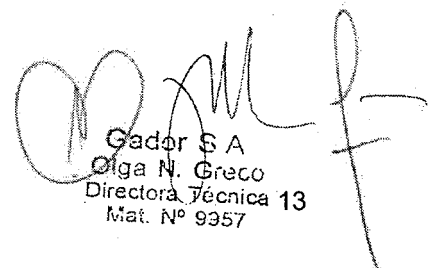
Trastornos renales y urinarios

Ocasional: creatinina elevada, urea elevada en sangre

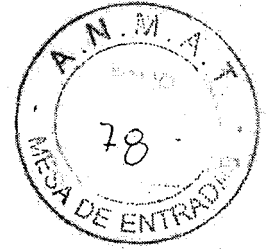
Desconocida: falla renal, insuficiencia renal


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica 13
Mat. N° 9357

IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT



Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuente: escalofríos intensos, pirexia

Ocasional: dolor en el pecho

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las reacciones más frecuentes relacionadas con la perfusión que se prevén durante la administración de AmBisome® son fiebre y escalofríos moderados/intensos. Otras reacciones menos frecuentes relacionadas con la perfusión pueden consistir en uno o más de los siguientes síntomas: opresión o dolor en el pecho, disnea, broncoespasmo, rubefacción, taquicardia, hipotensión y dolor musculoesquelético (descrito como artralgia, dolor de espalda o dolor de huesos). Estos síntomas remiten rápidamente al detener la perfusión y puede que no aparezcan con cada dosis subsiguiente, o cuando se administra la perfusión más lentamente (durante el transcurso de 2 horas). Además, las reacciones relacionadas con la perfusión también pueden prevenirse administrando previamente ciertos medicamentos. Pese a lo anterior, las reacciones graves relacionadas con la perfusión pueden necesitar la suspensión permanente de AmBisome® [véase Advertencias y precauciones (7.1)].

En dos estudios doble ciego comparativos, los pacientes tratados con AmBisome® presentaron una incidencia significativamente menor de reacciones relacionadas con la perfusión en comparación con los tratados con anfotericina B convencional o anfotericina B en complejo lipídico.


Según muestran los datos agrupados de estudios clínicos aleatorizados y controlados, en los que se comparó AmBisome® con 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 AmBisome® que en los pacientes tratados con anfotericina B convencional.

Toxicidad renal

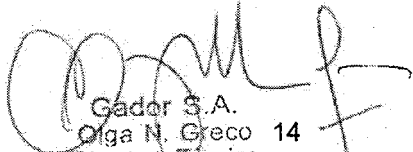
La mayoría de los pacientes que reciben anfotericina B convencional por vía intravenosa presenta cierto grado de nefrotoxicidad. En un estudio doble ciego en el que participaron 687 pacientes, la incidencia de nefrotoxicidad con AmBisome® (medida por un incremento de la creatinina sérica superior a 2,0 veces el valor basal) fue de aproximadamente la mitad de la observada con la anfotericina B convencional. En otro estudio doble ciego en el que participaron 244 pacientes, la incidencia de nefrotoxicidad con AmBisome® (medida por un incremento de la creatinina sérica superior a 2,0 veces el valor basal) fue de aproximadamente la mitad de la observada con la anfotericina B en complejo lipídico.

Interferencia en el ensayo químico del fósforo:

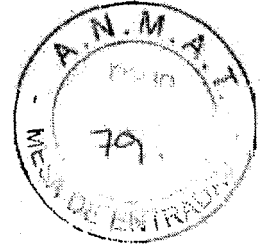
Pueden aparecer falsas elevaciones del fosfato sérico cuando las muestras de pacientes tratados con AmBisome® se analizan con el ensayo PHOSm (p. ej. utilizado en analizadores Beckman Coulter, entre ellos Synchron LX20). Este ensayo se realiza para la determinación cuantitativa del fósforo inorgánico en muestras de suero, plasma u orina humanos.


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco 14
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT



Informe de reacciones adversas sospechosas

El informe de reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto medicinal es importante. Permite un monitoreo continuo del balance beneficio/riesgo del producto medicinal. Se solicita a los profesionales de la salud que informe sobre cualesquier reacción adversa sospechosa a través de:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html o para Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., enviando un email a farmacovigilancia@gador.com.ar o teléfono +54 (11) 4858-9000 (interno 229).

10 SOBREDOSIFICACIÓN

No se ha definido la toxicidad de AmBisome® debida a sobredosis aguda. Si se produjera una sobredosis, se deberá cesar su administración inmediatamente. Controle cuidadosamente el estado clínico del paciente, incluyendo las funciones renal y hepática, los electrolitos séricos y el estado hematológico. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal parecen afectar la eliminación de AmBisome®.

Poblaciones especiales (incluyendo la población pediátrica):

No se encuentra disponible información adicional en poblaciones especiales.

"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 Intoxicaciones".

11 CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO Conservar en su envase original a temperatura inferior a 25°C.

AmBisome®, 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.

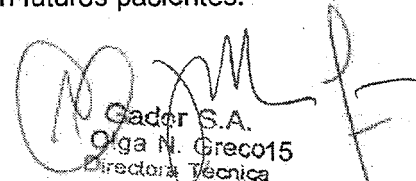
Viales de vidrio y jeringas de polipropileno, hasta 7 días a 2°C-8°C.

No congelar

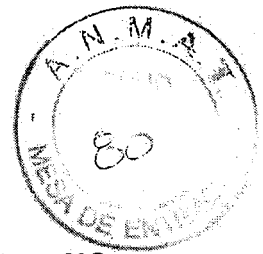
NO CONSERVAR viales parcialmente utilizados para uso en futuros pacientes.


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco15
Directora Técnica
Mat. N° 9367

IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT



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	2,0	7 días	48 horas
	1 en 8	0,5	7 días	48 horas
	1 en 20	0,2	4 días	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

12 PRESENTACIONES

AmBisome® se presenta en envases conteniendo: 1 frasco ampolla, una ampolla disolvente y un filtro de 5 micras; y envases conteniendo 10 frascos ampolla, 10 ampollas disolvente y 10 filtros 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 y/o Jubilant Hollisterstiers LLC Spokane, WA 99207-5788, USA.

Importado y Distribuido y Comercializado por: **GADOR S.A.** Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A.- Tel: 4858-9000.


Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

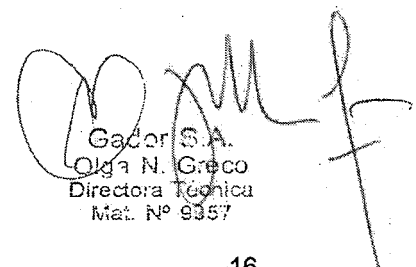
Certificado N° 43344

Fecha de última revisión:

AR-PY-NOV17-UK-MAR17


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostrowski
Apoderado
D.N.I. 13.653.743

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9357

16

IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-12043276-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Marzo de 2018

Referencia: 15112-17-6 PROSPECTO ANFOTERICINA CERT 43344

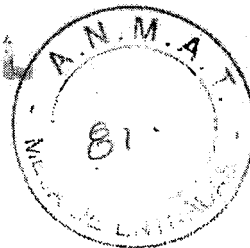
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.20 18:48:36 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.20 18:48:37 -03'00'

ORIGINAL



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**AMBISOME®
ANFOTERICINA B EN LIPOSOMAS 50 mg
Inyectable liofilizado**

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA NORTEAMERICANA

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla de polvo liofilizado contiene:

Anfotericina B (en liposomas).....50 mg
Excipientes: Sacarosa, Fosfatidilcolina Hidrogenada de soja,
Diestearoilfosfatidilglicerol, Colesterol, Succinato disódico 6 H₂O, Alfa
tocoferol..c.s.

Cada frasco ampolla disolvente contiene:

Agua destilada esterilizada..... 12 ml

Lea todo este prospecto detenidamente antes de recibir este medicamento ya que contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto. Puede que necesite volver a leerlo.

Si tiene alguna otra duda, **CONSULTE A SU MÉDICO.**

Si usted presenta cualquier efecto secundario, consulte a su médico. Esto incluye cualquier efecto secundario posible no indicado en la lista en este prospecto.

¿Qué es AmBisome® y para qué se utiliza?


AmBisome® es un antibiótico antifúngico. El principio activo de AmBisome® es la anfotericina B.

AmBisome® se administra como perfusión en una vena (por goteo) en el hospital, por un médico o un enfermero.

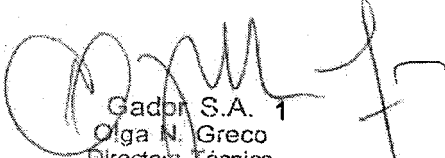
AmBisome® se utiliza para el tratamiento de infecciones graves causadas por hongos:

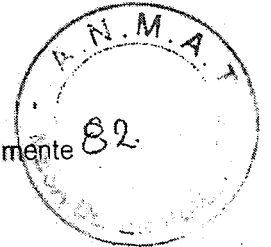
- **Infecciones fúngicas (por hongos) en uno o más órganos profundos del cuerpo.**
- **Sospecha de infecciones fúngicas** en pacientes con **fiebre y neutropenia.** La neutropenia es la disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamados neutrófilos. Estos son importantes para combatir las infecciones. La neutropenia puede ser un efecto secundario de los tratamientos contra el cáncer.

Antes de administrarle AmBisome®, su médico verificará que la fiebre no se deba a bacterias o virus. Para entonces, es probable que usted ya haya recibido uno o más antibióticos. Un cuadro febril que persiste a pesar del tratamiento puede deberse a una


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences


Gador S.A. 1
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957
IF-2018-12043177-APN-DERM#ANMAT



infección fúngica. Sin embargo, esto es difícil de confirmar con las pruebas actualmente disponibles.

- **Leishmaniasis visceral**, una enfermedad causada por un parásito.

Lo que usted necesita saber antes de recibir AmBisome®

Antes de su primer tratamiento

Antes del primer tratamiento, es posible que su médico le administre una pequeña dosis de AmBisome®. Luego, esperará durante aproximadamente 30 minutos para ver si usted presenta una reacción alérgica, antes de continuar administrándole la dosis completa de la perfusión.


Advertencias y precauciones

Su médico no le administrará AmBisome®


- **Si usted es alérgico** (hipersensible) a la anfotericina B o a cualquiera de los demás componentes de AmBisome®. Sin embargo, si **su afección pone en riesgo su vida**, se le podrá administrar AmBisome® si su médico estima que este medicamento es el único que puede ayudarlo.
- Si usted ha presentado antes una reacción alérgica (**anafiláctica o anafilatoide**) grave a AmBisome®. Los síntomas de este tipo de reacciones alérgicas inmediatas y potencialmente mortales incluyen: rubefacción (rubor), picazón (comezón), náuseas, e hinchazón de la cara, la boca, la lengua y las vías respiratorias, a menudo suficiente para causar dificultad para respirar.

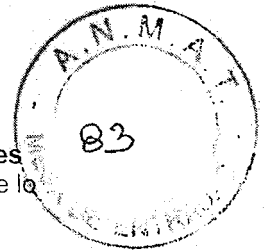
Su médico tendrá especial cuidado con AmBisome®

- **Si usted presenta una reacción alérgica (anafiláctica) grave.** Si esto ocurre, su médico detendrá la perfusión.
- **Si usted presenta otras reacciones relacionadas con la perfusión.** Si esto ocurre, su médico puede reducir la velocidad de administración de la perfusión para que usted reciba AmBisome® durante un período de tiempo más prolongado (aproximadamente 2 horas). Su médico también podrá darle medicamentos para prevenir o tratar las reacciones relacionadas con la perfusión, tales como difenhidramina (un antihistamínico), paracetamol, meperidina (un analgésico) y/o hidrocortisona (un medicamento antiinflamatorio que actúa reduciendo la respuesta de su sistema inmunitario).
- **Si usted está tomando otros medicamentos que puedan dañar los riñones,** consulte *Uso de otros medicamentos*. AmBisome® puede dañar los riñones. Su médico o enfermero le extraerán muestras de sangre periódicamente. El objetivo es analizar la creatinina (un compuesto químico de la sangre que refleja el funcionamiento de los riñones) y los niveles de electrolitos (en especial, potasio y magnesio), ya que estos pueden verse alterados si tiene problemas renales. Esta precaución es particularmente importante si usted está tomando otros medicamentos que puedan causar daño a los riñones. Sus muestras de sangre también se utilizarán para detectar cambios en el hígado y en la capacidad del organismo para producir nuevas células sanguíneas y plaquetas.
- **Si los resultados de los análisis de sangre muestran un cambio en el funcionamiento de los riñones** u otros cambios importantes. Si esto ocurre, su médico puede administrarle una dosis más baja de AmBisome® o suspender el tratamiento.


Gustavo H. Osturi
Apoderado
C.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
IF-2018-12643177-APN-DERM#ANMAT



- **Si los resultados de los análisis de sangre muestran que su nivel de potasio es bajo.** Si esto ocurre, su médico puede recetarle un suplemento de potasio para que lo tome mientras reciba tratamiento con AmBisome®.
- **Si usted recibe una transfusión de glóbulos blancos.** Pueden surgir problemas repentinos y graves en los pulmones si se le administra la perfusión de AmBisome® durante o poco tiempo después de una transfusión de glóbulos blancos. Su médico recomendará dejar transcurrir la mayor cantidad de tiempo posible entre una perfusión y otra. Esto reducirá el riesgo de problemas pulmonares, y se vigilará el funcionamiento de los pulmones.
- **Si usted ha tenido una falla renal y está recibiendo diálisis.** Su médico puede iniciar el tratamiento con AmBisome® una vez terminado el procedimiento.
- **Si usted es diabético.** AmBisome® contiene aproximadamente 900 mg de sacarosa (azúcar) por vial. Informe a su médico si usted es diabético.

Otros medicamentos y AmBisome

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos y productos herbarios que haya adquirido sin receta.

Medicamentos que pueden causar daño renal:

- **Medicamentos que inhiben el sistema inmunitario** (*inmunosupresores*), como la ciclosporina y el tacrolimus.
- **Ciertos antibióticos** llamados *aminoglucósidos* (incluyendo gentamicina, neomicina y estreptomycin) y *polimixinas*.
- **Pentamidina**, un medicamento utilizado para tratar la neumonía en pacientes con SIDA y leishmaniasis.


Informe a su médico si está utilizando cualquiera de estos medicamentos. AmBisome® puede empeorar el daño producido por estos medicamentos a los riñones. Si usted está tomando cualquiera de estos medicamentos, su médico o enfermero le extraerán muestras de sangre periódicamente para controlar sus riñones.

Medicamentos que pueden reducir sus niveles de potasio:

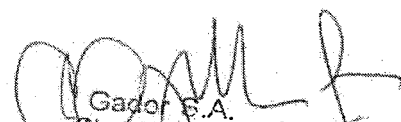
- **Corticoides**, medicamentos antiinflamatorios que actúan disminuyendo la respuesta de su sistema inmunitario.
- **Corticotropina** (ACTH), utilizada para controlar la cantidad de corticoides producidos por el cuerpo. El organismo genera corticoides en respuesta al estrés.
- **Diuréticos**, medicamentos que aumentan el volumen de orina que produce el cuerpo. Uno de ellos es la furosemida.
- **Glucósidos digitálicos**, medicamentos producidos a partir de la planta digital (dedalera), utilizados para tratar la insuficiencia cardíaca. AmBisome® puede empeorar los efectos secundarios de la digital, tales como alteraciones en el ritmo cardíaco.
- **Relajantes musculares** usados habitualmente durante una cirugía, como la tubocurarina. AmBisome® puede aumentar el efecto relajante muscular.

Otros medicamentos:

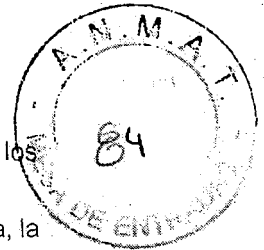
- **Medicamentos antifúngicos**, como la flucitosina. AmBisome® puede empeorar los efectos secundarios de la flucitosina. Esto incluye cambios en la capacidad del


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco 3
Directora Técnica
Mat. N° 9957

IF-2018-12043177-APN-DERM#ANMAT



organismo para producir nuevas células sanguíneas, lo que puede reflejarse en los análisis de sangre.

- **Ciertos medicamentos anticancerosos**, como el metotrexato, la doxorubicina, la carmustina y la ciclofosfamida. El uso de este tipo de medicamentos junto con AmBisome® puede causar daños en los riñones, silbidos en el pecho o dificultades para respirar, y reducción de la presión arterial.
- **Transfusiones de glóbulos blancos (leucocitos)**. Pueden surgir problemas repentinos y graves en los pulmones si se le administra la perfusión de AmBisome® durante o poco tiempo después de una transfusión de glóbulos blancos. Su médico recomendará dejar transcurrir la mayor cantidad de tiempo posible entre una perfusión y otra. Esto reducirá el riesgo de problemas pulmonares, y se vigilará el funcionamiento de los pulmones.

Embarazo y lactancia

Si usted está embarazada, o está amamantando, cree que está embarazada o tiene planes de quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

Su médico le recetará este medicamento solamente si considera que los beneficios del tratamiento superan los riesgos para usted y su bebé o el feto en gestación.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni use máquinas

Algunos de los posibles efectos secundarios de AmBisome® podrían alterar su capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas de manera segura.

AmBisome® contiene azúcar

Informe a su médico si usted es diabético. AmBisome® contiene aproximadamente 900 mg de azúcar (sacarosa) por vial.

¿Cómo se administra AmBisome®?

AmBisome® siempre le será administrado por un médico o un enfermero. Se administra en una vena (por goteo). AmBisome® no debe administrarse mediante ningún otro método.

Para preparar la perfusión, AmBisome® debe disolverse en agua estéril para preparaciones inyectables y luego diluirse con una solución que contiene dextrosa.

AmBisome® no debe mezclarse con soluciones salinas (sales) ni con otros productos medicinales o electrolitos.

AmBisome® no es intercambiable por otros productos que contengan anfotericina.


Antes de su primer tratamiento

Antes del primer tratamiento, es posible que su médico le administre una pequeña dosis de AmBisome®. Luego, esperará durante aproximadamente 30 minutos para ver si usted presenta una reacción alérgica, antes de continuar administrándole la dosis completa de la perfusión.

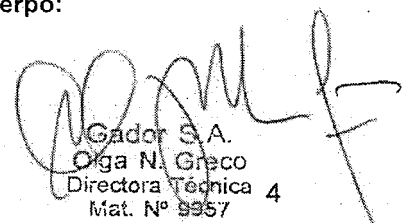
Uso en adultos

La dosis de AmBisome® se basará en su peso corporal.

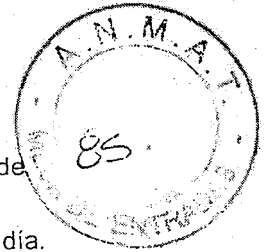
Infecciones fúngicas en uno o más órganos profundos del cuerpo:


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostu
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica 4
Mat. N° 9957

IF-2018-12043177-APN-DERM#ANMAT



El tratamiento normalmente comienza con 1 mg por kg de peso corporal, todos los días durante 2 a 4 semanas. Su médico puede decidir aumentarle la dosis hasta un máximo de 3 mg por kg de peso corporal.

Para mucormicosis la dosis inicial es normalmente de 5 mg por kg de peso corporal por día. La duración de la terapia será determinada individualmente por su médico.

Sospecha de infecciones fúngicas en pacientes con fiebre y neutropenia:

La dosis diaria recomendada es de 3 mg por kg de peso corporal al día. Se le administrará AmBisome® hasta que su temperatura se haya mantenido normal durante 3 días consecutivos. Sin embargo, AmBisome® no debe administrarse durante más de 42 días seguidos.

Leishmaniasis visceral:

Se le podría administrar una dosis total de entre 21 y 30 mg por kg de peso corporal en el transcurso de 10 a 21 días. Su médico decidirá la dosis de AmBisome® que usted deberá recibir y la cantidad de días durante los cuales se le administrará.

Uso en niños y adolescentes

AmBisome® ha sido utilizado para tratar a niños. La dosis de AmBisome® para el tratamiento de niños se calcula por kg de peso corporal, igual que en los adultos.

No se recomienda AmBisome® para bebés menores de 1 mes de edad.

Uso en pacientes ancianos

No es necesario cambiar la dosis ni la frecuencia de la perfusión en pacientes ancianos.

Uso en pacientes con problemas renales

AmBisome® se ha administrado a pacientes con problemas renales en dosis que van de 1 a 5 mg por kg de peso corporal al día. No es necesario cambiar la dosis ni la frecuencia de la perfusión. Su médico o enfermero le extraerán muestras de sangre periódicamente para determinar si presenta cambios en el funcionamiento de los riñones durante el tratamiento con AmBisome®.

¿Cuánto tiempo durará la perfusión?

Normalmente, la perfusión tomará entre 30 y 60 minutos. En el caso de dosis mayores que 5 mg por kg de peso corporal al día, la perfusión podría tardar hasta 2 horas.

Si usted recibe una dosis mayor de AmBisome® que la que debería

Usted debería consultar a su médico inmediatamente si cree que recibió demasiado AmBisome®.

Si tiene preguntas adicionales sobre el uso de este producto, consulte a su médico.


Posibles efectos secundarios

Como todos los medicamentos, AmBisome® puede causar efectos secundarios, aunque no todas las personas los presentan.

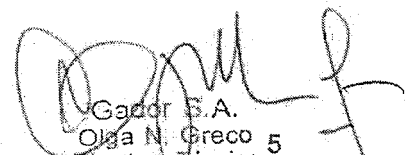
Efectos secundarios durante la perfusión

Usted puede presentar efectos secundarios durante la perfusión:

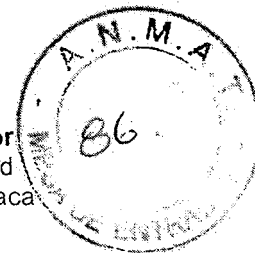
- **Frecuentes** (estas pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): fiebre, escalofríos y temblores.


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostu
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco 5
Directora Técnica
Mat. Nº 9957

IF-2018-12043177-APN-DERM#ANMAT



- **Los efectos secundarios relacionados con la perfusión presentados con menor frecuencia incluyen:** opresión en el pecho, dolor en el pecho, falta de aire, dificultad para respirar (*posiblemente con silbidos en el pecho*), rubefacción, frecuencia cardíaca más rápida que lo normal, presión arterial baja y dolor musculoesquelético (descrito como dolor de articulaciones, dolor de espalda o dolor de huesos).

Estos efectos secundarios desaparecen rápidamente al detener la perfusión. Puede que estas reacciones no ocurran con perfusiones posteriores de AmBisome® o si la perfusión se administra más lentamente (durante el transcurso de 2 horas). Su médico podrá darle otros medicamentos para prevenir las reacciones relacionadas con la perfusión o tratar los síntomas si presenta alguna de ellas. Si usted presenta una reacción grave relacionada con la perfusión, su médico detendrá la administración de AmBisome®, y usted no deberá volver a recibir este tratamiento en el futuro.

Efectos secundarios frecuentes

Estos pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas:

- Niveles bajos de potasio en la sangre, lo que provoca sensación de cansancio, confusión, debilidad muscular o calambres
- Sensación de náuseas o vómitos
- Fiebre, escalofríos o temblores

Efectos secundarios ocasionales


Estos pueden afectar a hasta 1 de cada 10 personas:

- Niveles bajos de magnesio, calcio o sodio en la sangre, lo que provoca sensación de cansancio, confusión y debilidad muscular o calambres
- Niveles altos de azúcar en la sangre
- Dolor de cabeza
- Frecuencia cardíaca más rápida que lo normal
- Dilatación (ensanchamiento) de los vasos sanguíneos, lo que provoca reducción de la presión arterial y rubefacción
- Falta de aire
- Diarrea
- Dolor de estómago (abdominal)
- Erupción cutánea
- Dolor de pecho
- Dolor de espalda
- Resultados anormales de la función hepática o renal en los análisis de sangre o de orina

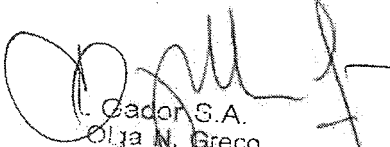
Efectos secundarios raros

Estos pueden afectar a hasta 1 de cada 100 personas:

- Sangrado en la piel, sangrado prolongado y formación de moretones inusual después de una lesión
- Reacción alérgica (anafilactoide) grave
- Ataques o crisis convulsivas (convulsiones)

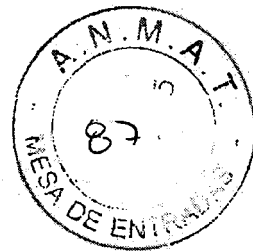

GADOR S.A.
Gustavo H. Osti
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957

6

IF-2018-12043177-APN-DERM#ANMAT



- Dificultad para respirar, posiblemente con silbidos en el pecho.

Otros efectos secundarios

No se sabe con qué frecuencia ocurren estos efectos secundarios:

- Anemia (niveles bajos de glóbulos rojos en la sangre), con síntomas de cansancio excesivo, falta de aire después de una actividad ligera y palidez en el rostro
- Reacciones alérgicas (anafilácticas) o de hipersensibilidad graves
- Ataques cardíacos y cambios en el ritmo cardíaco
- Falla renal y problemas renales. Los signos incluyen cansancio y menor volumen de orina
- Hinchazón intensa de la piel alrededor de los labios, los ojos o la lengua
- Degradación de músculos
- Dolor de huesos y dolor de articulaciones

Interferencia en los resultados del análisis sanguíneo del fósforo. Pueden registrarse aumentos falsos de los niveles de fosfato en la sangre cuando las muestras de los pacientes tratados con AmBisome® se analizan con un método específico llamado ensayo PHOSm.

Si los resultados de su análisis muestran niveles elevados de fosfato, puede ser necesario hacer análisis adicionales utilizando un método diferente para confirmar los resultados.

Si usted nota algún efecto secundario que le preocupa, ya sea que esté incluido o no en este prospecto, **informe a su médico.**

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de AmBisome®. Para mayor información, pregunte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para informarse acerca de los efectos colaterales.

Comunicación de efectos no deseados

Si experimenta cualquier efecto no deseado, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en el prospecto. También puede ponerse en contacto con el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., llamando al teléfono +54 (11) 4858-9000 o enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.ar.


"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234".

Al comunicar los efectos indeseados observados usted puede ayudar a adquirir mayor conocimiento con respecto a la seguridad de este producto medicinal.

Cómo almacenar AmBisome®?

AmBisome® se almacena en la farmacia del hospital.

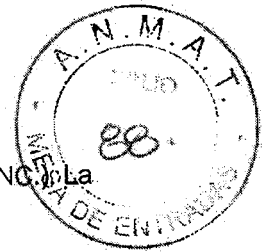
Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apuerado
D.N.I. 13.653.713

Gilead Sciences


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. Nº 9357

IF-2018-12043177-APN-DERM#ANMAT



No utilizar AmBisome® después de la fecha indicada en la etiqueta después de (VENO). La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.

Conservar a temperatura inferior a 25°C.

No conservar viales parcialmente utilizados para uso en futuros pacientes.

Información general acerca de AmBisome®

AmBisome® es un polvo liofilizado (secado mediante congelación), estéril, de color amarillo brillante para solución para perfusión.


Cada vial contiene 50 mg del principio activo anfotericina B.


AmBisome® se presenta en envases conteniendo: 1 frasco ampolla, una ampolla disolvente y un filtro de 5 micras; y envases conteniendo 10 frascos ampolla, 10 ampollas disolvente y 10 filtros de 5 micras.

Fabricado por Gilead Sciences Inc., San Dimas, CA 91773, USA y/o Jubilant Hollisterstiers LLC Spokane, WA 99207-5788, USA.

AR-PY-NOV17-UK-MAR17

Fecha de última revisión:


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostu
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


Gador S.A.
Olga N. Greco
Directora Técnica
Mat. N° 9957



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-12043177-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 20 de Marzo de 2018

Referencia: 15112-17-6 PACIENTE ANFOTERICINA CERT 43344

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.20 18:47:48 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.20 18:47:49 -03'00'