



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

**DISPOSICIÓN N° 2589**

BUENOS AIRES, 12 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007032-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BIOPROFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ABELCET / ANFOTERICINA B - COMPLEJO LIPIDICO, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION INYECTABLE, ANFOTERICINA B 5mg/ml; aprobada por Certificado N° 48.944.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

*[Firma manuscrita]*  
2



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **2589**

Que a fojas 312 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ABELCET / ANFOTERICINA B – COMPLEJO LIPIDICO, aprobada por Certificado N° 48.944 y Disposición N° 4713/00, propiedad de la firma BIOPROFARMA S.A., cuyos textos constan de fojas 300 a 305 para los rótulos y de fojas 244 a 257, 262 a 275, 280 a 293, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4713/00 los rótulos autorizados por las fojas 300 a 301 y los prospectos autorizados por las fojas 244 a 257, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **2589**

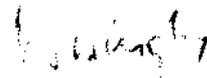
ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.944 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007032-10-8

DISPOSICION N° **2589**

js

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



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**2589**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.944 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BIOPROFARMA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ABELCET / ANFOTERICINA B – COMPLEJO LIPIDICO, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION INYECTABLE, ANFOTERICINA B 5mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4713/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-002773-00-3.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 4713/00.-	Rótulos de fs. 300 a 305, corresponde desglosar de fs. 300 a 301. Prospectos de fs. 244 a 257, 262 a 275, 280 a 293, corresponde desglosar de fs. 244 a 257.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

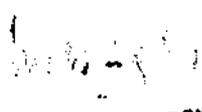
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BIOPROFARMA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 48.944 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....12 ABR 2011.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-007032-10-8

DISPOSICIÓN N° **2589**

js

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





## PROYECTO DE PROSPECTO

### **ABELCET® ANFOTERICINA B – COMPLEJO LIPÍDICO 5 mg/ml Suspensión inyectable**

Condición de Expendio: Venta bajo receta

Contenido: 1 frasco ampolla

#### **DESCRIPCIÓN**

ABELCET® es una suspensión estéril libre de pirógenos para infusión intravenosa.

ABELCET® está constituido por anfotericina B que forma complejos con dos fosfolípidos, en una proporción molar droga : lípido 1:1. Los dos fosfolípidos, L- $\alpha$ -dimiristoil-fosfatidilcolina (DMPC) y L- $\alpha$ -dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG), se hallan presentes en una proporción molar 7:3. ABELCET® es amarillo, de aspecto opaco y tiene un pH de 5 a 7.

#### **NOTA**

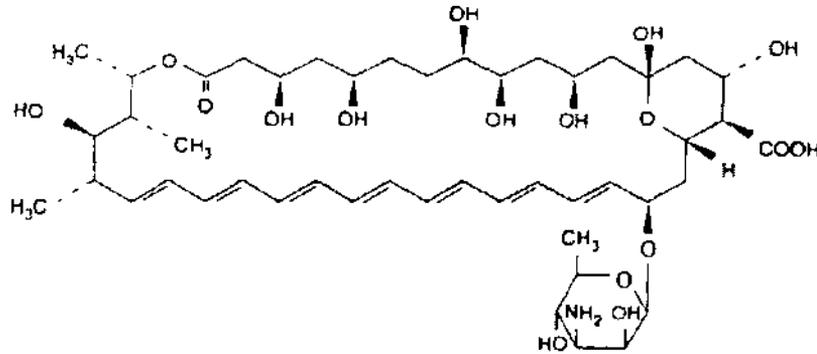
El encapsulado de una droga dentro de liposomas o su incorporación a un complejo lipídico, pueden alterar sustancialmente sus propiedades funcionales con relación a la droga no encapsulada o no asociada a lípidos. Además, otros productos liposómicos o que formen complejos con lípidos y que contengan un mismo ingrediente activo, pueden variar entre sí respecto de la composición química y la forma física del componente lipídico. Tales diferencias pueden afectar las propiedades funcionales de esos productos farmacéuticos.

La anfotericina B es un antibiótico antimicótico poliénico producido por una cepa de *Streptomyces nodosus*. La anfotericina B es designada químicamente como:

[1R-(1R\*,3S\*,5R\*,6R\*,9R\*,11R\*,15S\*,16R\*,17R\*,18S\*,19E,21E,25E,27E,29E,31E,33R\*,35S\*,36R\*,37S\*)]-33-[(3-amino-3,6-didexoxy- $\beta$ -D-manopiranosilo) oxi]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahidroxi-15-16-18-trimetil-13-oxo-14,39-dioxabicyclo[33.3.1]nonatriconta-19,21,23,25,27,29,31-heptaeno-36-ácido carboxílico.

Su peso molecular es de 924,09 y su fórmula molecular es  $C_{47}H_{73}NO_{17}$  y la fórmula estructural es la siguiente:


  
 Biofarm S.A.  
 Máxima P. de Henrich  
 Farmacéutica y Biotécnica  
 M.P. 11528



ABELCET® se presenta como una suspensión opaca y estéril en frascos ampolla de vidrio con 10 ml o 20 ml, para ser usados una sola vez. Cada frasco ampolla de ABELCET® contiene 50 mg o 100 mg de anfotericina B.

### COMPOSICIÓN

ABELCET® suspensión contiene por ml:

Anfotericina B USP.....	5 mg
L- $\alpha$ -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPG).....	3,4 mg
L- $\alpha$ -dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG).....	1,5 mg
Cloruro de sodio USP.....	9 mg
Agua para Inyección USP, c.s.p.....	1 ml

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antimicótico para uso sistémico.  
Código ATC: J02A A01

### INDICACIONES

- Tratamiento de la candidiasis invasiva grave.
- Tratamiento de micosis sistémicas graves tales como aspergilosis, criptococosis, fusariosis, zigomicosis, blastomicosis y coccidioidomicosis en pacientes que no han respondido al tratamiento con anfotericina B deoxicolato o con otros agentes antifúngicos sistémicos, en pacientes con insuficiencia renal u otras contraindicaciones al tratamiento con anfotericina B deoxicolato o en pacientes que han desarrollado nefrotoxicidad debido a la anfotericina B deoxicolato.
- Tratamiento de la leishmaniasis visceral.
- Profilaxis secundaria de la leishmaniasis visceral en pacientes con infección por VIH con recuento de linfocitos T CD4+ <200 células/ $\mu$ l.

*[Handwritten signature]*

Bioprofarma S.A.  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Biotécnica  
M.P. 11526

## PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

ABELCET® es un complejo de anfotericina B con dos fosfolípidos. La anfotericina B es un antibiótico antifúngico de amplio espectro, macrocíclico y poliénico producido por *Streptomyces nodosus*. La fracción lipofílica de la anfotericina B permite que las moléculas del medicamento formen un complejo curvilíneo con los fosfolípidos.

### Efectos farmacológicos

#### *Actividad antifúngica*

La anfotericina B puede ser fungistática o fungicida en función de su concentración y de la sensibilidad del microorganismo.

Probablemente actúa uniéndose al ergosterol de la membrana del hongo, dañando la membrana y aumentando su permeabilidad. Como resultado, se produce el vertido del contenido celular y, en última instancia, la muerte celular. La unión de la anfotericina B a los esteroides de las membranas celulares humanas puede conllevar toxicidad, aunque posee mayor afinidad por los ergosteroides fúngicos que por el colesterol de las células humanas.

*In vitro*, la anfotericina B es activa frente a diferentes especies de hongos patógenos tales como *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor* spp., *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*. La mayoría de las cepas son inhibidas por la anfotericina B a concentraciones de 0,03-1,00 µg/ml. *Scedosporium* spp. y *Trichosporon* spp. muestran resistencia intrínseca a anfotericina B, mientras que un porcentaje importante de cepas de *Aspergillus terreus* y *A. flavus* presentan de forma intrínseca sensibilidad reducida (CMI >1 µg/mL) y se consideran especies resistentes *in vivo*. Concentraciones mínimas inhibitorias superiores a 1 µg/mL se asocian a cepas de *Candida* spp. generalmente resistentes al tratamiento.

#### *Actividad antiprotozoaria*

Se cree que la anfotericina B destruye los promastigotes de *Leishmania* spp. mediante la formación de poros acuosos en la membrana, permeables a los cationes. Esta selectividad diferencial entre cationes/aniones conlleva la pérdida del potencial de transmembrana característicamente negativo. La formación de los poros acuosos se origina tras la interacción de anfotericina B con los esteroides del protozoo, y ocasiona pérdidas no selectivas de K<sup>+</sup> y metabolitos esenciales que conducen a la muerte celular.

Bioprofarma S.A.  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
M.P. 11526

**Farmacocinética**

ABELCET® es un complejo de anfotericina B con dos fosfolípidos. Los datos disponibles de farmacocinética en humanos son limitados. Estudios en animales muestran que luego de la administración de ABELCET®, la anfotericina B se distribuye rápidamente a los tejidos alcanzando los niveles más altos en hígado, bazo y pulmón. La relación entre las concentraciones de anfotericina B en los tejidos respecto a las de la sangre aumenta de forma no proporcional al incrementar la dosis, lo que sugiere que la eliminación de la anfotericina B de los tejidos se retrasa. Así mismo, ABELCET® posee un aclaramiento más rápido y un volumen de distribución mayor que la anfotericina B deoxicolato.

La concentración máxima de anfotericina B en sangre es menor después de la administración de ABELCET® que después del tratamiento con dosis equivalentes de anfotericina B deoxicolato. La administración de anfotericina B deoxicolato da lugar a concentraciones tisulares considerablemente menores que ABELCET®. No obstante, en un estudio realizado con perros la anfotericina B deoxicolato dio lugar a concentraciones 20 veces mayores en riñón que ABELCET® cuando se administraban a dosis equivalentes.

Los parámetros farmacocinéticos determinados en sangre total en pacientes con leishmaniasis mucocutánea tras administración de dosis repetidas de ABELCET® de 5 mg/kg/día se presentan a continuación:

Dosis (mg/kg/día)	5
Concentración máxima, $C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	1,7
Área bajo la curva concentración-tiempo, $AUC_{0-24}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ )	9,5
Aclaramiento ( $\text{ml/h/kg}$ )	211,0
Volumen de distribución, $V_d$ (l)	2286,0
Vida media, $t_{1/2}$ (h)	173,4

La cinética de ABELCET® no es lineal y el área bajo la curva (ABC) no aumenta proporcionalmente con la dosis. Por lo tanto, la farmacocinética de ABELCET® se caracteriza por una vida media plasmática muy prolongada, un aclaramiento plasmático rápido, un volumen de distribución amplio y un área bajo la curva menor que la de anfotericina B deoxicolato.

**POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

ABELCET® se administra mediante infusión intravenosa, previa dilución con glucosa al 5%. La concentración final de infusión debe ser de 1 mg/ml. En el caso de niños o pacientes con enfermedades cardiovasculares, se recomienda una concentración final de 2 mg/ml. La infusión intravenosa debe administrarse a una velocidad de 2,5 mg/kg/hora. En todos los casos la dosis recomendada se administrará una única vez al día.

AS

Bioprofarma S.A.  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11526

La primera administración de ABELCET® debe estar precedida por una dosis de prueba.

### **Manipulación del producto y precauciones de eliminación**

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

**DEBE SEGUIRSE ESTRICTAMENTE UNA TÉCNICA ASÉPTICA DURANTE LA MANIPULACIÓN DE ABELCET®, YA QUE NO CONTIENE BACTERIOSTÁTICOS NI CONSERVANTES.**

Al iniciar el tratamiento con ABELCET® por primera vez, se recomienda administrar una dosis de prueba inmediatamente antes de la primera infusión. La suspensión para infusión debe prepararse según las instrucciones que se indican en esta sección. Una vez preparada, se debe administrar al paciente aproximadamente 1 mg de la infusión durante un período de 15 minutos. Una vez administrada esta cantidad la infusión se debe interrumpir y se debe observar cuidadosamente al paciente durante 30 minutos. Si el paciente no muestra signos de hipersensibilidad, la infusión puede continuar. Los resultados de esta prueba no siempre son definitivos.

### **Para preparar la suspensión para la infusión, deben tenerse en cuenta las siguientes instrucciones**

1. Retirar el frasco del refrigerador y dejar unos minutos hasta que alcance la temperatura ambiente, agitar suavemente hasta que no se observe ningún sedimento amarillo en el fondo del mismo.
2. Extraer la dosis adecuada de ABELCET® de los viales necesarios con una o más jeringas estériles de 20 ml provistas de una aguja de 17 a 19G.
3. Retirar la aguja de cada jeringa llena de ABELCET® y reemplazarla por la aguja con filtro de 5 micrones que acompaña a cada frasco.
4. Insertar la aguja con filtro en una bolsa de glucosa al 5% y vaciar el contenido de la jeringa en la bolsa. Cada aguja con filtro debe ser utilizada solamente para filtrar el contenido de un sólo frasco, y debe utilizarse un nuevo filtro para cada frasco posterior.

La concentración final de infusión debe ser de 1 mg/ml.

Para niños o pacientes con enfermedades cardiovasculares, el medicamento debe ser diluido con glucosa al 5% hasta conseguir una concentración final de infusión de 2 mg/ml.

La infusión intravenosa debe administrarse a una velocidad de 2,5 mg/kg/hora. Es especialmente recomendable administrarla por medio de una bomba de perfusión.



Bioprofarma S.A.  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
M.P. 11526

Si se aplica el tratamiento de ABELCET® en una vía intravenosa colocada previamente, ésta debe lavarse antes con glucosa al 5%, o bien deberá emplearse una vía exclusivamente para la infusión.

No hay que utilizar el preparado después de la dilución con glucosa al 5% si hay evidencia de contaminación.

Los viales son de un único uso. Desechar el contenido del vial no empleado. No almacenar para su uso posterior.

**ABELCET® SÓLO DEBE DILUIRSE EN SUERO GLUCOSADO AL 5% Y NO EN SOLUCIONES SALINAS NI MEZCLARSE CON OTROS MEDICAMENTOS O ELECTROLITOS.**

Tras el almacenamiento de la suspensión diluida preparada para el uso, ésta se deberá agitar enérgicamente antes de ser utilizada.

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. No diluir con soluciones salinas.

### **Adultos**

#### ***Micosis sistémicas***

Aunque los datos disponibles son insuficientes para definir tanto la dosis total como la duración óptima de tratamiento, en la mayoría de los casos la posología recomendada es de 5 mg/kg/día durante al menos 14 días.

ABELCET® se ha empleado en el tratamiento de micosis en pacientes con neutropenia grave a consecuencia de patologías hematológicas malignas o por el uso de medicamentos citotóxicos o inmunosupresores.

#### ***Leishmaniasis visceral***

##### **Tratamiento**

La pauta posológica recomendada es de 3 mg/kg/día durante 5 días consecutivos o en días alternos durante 9 días, para conseguir una dosis total de 15 mg/kg.

En el tratamiento de pacientes inmunodeprimidos con infección por VIH la pauta posológica recomendada es de 3 mg/kg/día durante 5-10 días consecutivos, para conseguir una dosis total de 15-30 mg/kg.

#### ***Profilaxis secundaria en pacientes inmunodeprimidos con infección por VIH***

La pauta posológica recomendada es de 3 mg/kg cada 21 días. La interrupción de la profilaxis secundaria se considerará siguiendo las recomendaciones nacionales sobre profilaxis de infecciones oportunistas en pacientes con infección por VIH.



Bioprofarma S.A.  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Biotecnológica  
M.P. 11528

**Niños y adolescentes**

Se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad y, por tanto, ABELCET® se debe administrar con precaución en esta población. La experiencia disponible indica que la pauta posológica a administrar en niños y adolescentes no difiere de la recomendada para adultos.

**Pacientes de edad avanzada**

No es necesario el ajuste de dosis en este grupo de población. Sin embargo, ABELCET® se debe administrar con precaución en estos pacientes.

**Pacientes con insuficiencia renal o hepática**

ABELCET® se ha utilizado para el tratamiento de infecciones sistémicas fúngicas en pacientes con insuficiencia renal o hepática a dosis comparables a las recomendadas en pacientes con función renal y hepática normales. Se debe tener precaución cuando se administre ABELCET® a estos pacientes.

En pacientes sometidos a diálisis renal, ABELCET® debe ser administrado después de finalizar la diálisis o la hemofiltración. No obstante, si la situación del paciente lo requiere, ABELCET® se puede administrar durante la diálisis renal o la hemofiltración.

**CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a la anfotericina B o a alguno de los excipientes.

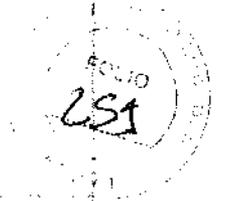
**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

No debe utilizarse ABELCET® para el tratamiento de micosis no graves o superficiales, que no manifiestan signos clínicos, y que son detectables sólo mediante pruebas cutáneas o serológicas.

La administración de ABELCET® debe ir precedida de una dosis de prueba inmediatamente antes de la primera infusión. La suspensión para infusión debe prepararse según las instrucciones que se indican párrafos más abajo. Una vez preparada, se debe administrar al paciente aproximadamente 1 mg de la infusión durante un período de 15 minutos. Una vez administrada esta cantidad, la infusión se debe interrumpir, y se debe observar cuidadosamente al paciente durante 30 minutos. Si el paciente no muestra signos de hipersensibilidad, la infusión puede continuar. Los resultados de esta prueba no siempre son definitivos, por lo que no se puede descartar que ocurran síntomas en administraciones posteriores.

Como consecuencia de la posibilidad de aparición de reacciones anafilácticas se recomienda disponer de los medios necesarios para iniciar maniobras de reanimación cardiopulmonar en caso necesario.

Bioprofarma S.A.  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11526



ABELCET® es un medicamento potencialmente nefrotóxico, y, por tanto, en los pacientes con una insuficiencia renal preexistente, la función renal debe monitorearse antes de comenzar el tratamiento, y posteriormente una vez a la semana durante el mismo. También debe considerarse el monitoreo de la función renal en pacientes que reciben concomitantemente otros medicamentos nefrotóxicos.

En pacientes sometidos a diálisis renal los niveles de potasio y magnesio en suero deben ser monitoreados regularmente.

Durante el tratamiento con ABELCET® se ha descrito deterioro de la función renal con aumento de creatinina, azoemia e hipocalcemia que, por lo general, no requiere la interrupción del tratamiento.

En pacientes de edad igual o superior a 65 años el aumento de la creatinina sérica y la disnea son más frecuentes.

Se han comunicado alteraciones en las pruebas de función hepática con medicamentos que contienen anfotericina B, ABELCET® incluido. Aún cuando otros factores tales como la propia infección, la hiperalimentación, la administración conjunta de otros medicamentos hepatotóxicos y la presencia de enfermedad injerto-contra-huésped pueden contribuir a ello, no puede descartarse una relación causal con ABELCET®. Se debe tener precaución cuando se administre ABELCET® a pacientes con alteración de la función hepática.

Durante los primeros días del tratamiento con ABELCET® y coincidiendo con la infusión es frecuente la aparición de escalofríos, pirexia, náuseas y vómitos que se pueden prevenir con premedicación (p.ej. difenhidramina, paracetamol y/o hidrocortisona). Estos medicamentos también pueden emplearse para tratarlas.

### **Interacciones**

#### *Medicamentos nefrotóxicos*

ABELCET® es potencialmente nefrotóxico. Por tanto, en pacientes que simultáneamente reciban otros medicamentos nefrotóxicos la función renal deberá monitorearse cuidadosamente.

#### *Zidovudina*

Se han observado mielotoxicidad y nefrotoxicidad incrementadas al administrar ABELCET® concomitantemente con zidovudina. Si es necesario el tratamiento concomitante con ambos medicamentos se deberán monitorear estrechamente, las funciones renal y hematopoyética.

#### *Ciclosporina*

Datos preliminares demuestran un aumento de la creatinina sérica en los pacientes en los que se ha administrado ABELCET® junto con dosis altas de ciclosporina. Por tanto, en estos pacientes se debe monitorear de forma estrecha la función renal.

Biórofarma S.A.  
Marina P. de Henrich  
Directora Técnica  
M.P. 11528

No se ha estudiado la interacción de ABELCET® con otros medicamentos. Se ha descrito que anfotericina B deoxicolato interactúa con agentes antineoplásicos, corticosteroides y corticotropina (ACTH), digitálicos y relajantes de la musculatura esquelética.

### **Carcinogénesis, mutagénesis, alteraciones en la fertilidad**

Estudios de toxicidad aguda en roedores muestran que ABELCET® es de 10 a 20 veces menos tóxico que la anfotericina B deoxicolato. Los estudios de toxicidad de dosis múltiples en perros durante 2-4 semanas mostraron que ABELCET® es 8 a 10 veces menos nefrotóxico que la anfotericina B deoxicolato cuando se llevó a cabo una comparación en términos de la dosis (mg/kg), hecho que se ha atribuido a una menor concentración de anfotericina B en el riñón.

No se han descrito hallazgos de carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad o alteración de la fertilidad con anfotericina B deoxicolato. Los estudios de mutagenicidad realizados con anfotericina B complejo lipídico (ensayo del micronúcleo en ratón *in vivo*, pruebas bacterianas y de mutación de linfoma *in vitro* y pruebas citogenéticas en células CHO *in vivo*) han evidenciado que ABELCET® no es mutagénico.

Adicionalmente, los estudios de toxicidad llevados a cabo en animales (conejos y ratas) han puesto de manifiesto que ABELCET® no es teratogénico.

### **Embarazo y lactancia**

No se dispone de datos clínicos adecuados sobre el uso de anfotericina B complejo lipídico en mujeres embarazadas ni durante la lactancia.

En los estudios de toxicidad reproductiva con anfotericina B complejo lipídico en ratas y conejos no se observaron signos de embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratogenia. A pesar de ello, ABELCET® sólo debe ser administrado a mujeres embarazadas, cuando el posible efecto beneficioso del tratamiento supere los posibles riesgos para el feto.

Se desconoce si la anfotericina B se excreta en la leche materna. Por tanto, se recomienda interrumpir la lactancia durante el tratamiento con ABELCET®.

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han llevado a cabo estudios específicos. Sin embargo, algunas de las reacciones adversas descritas (por ejemplo, confusión, vértigo, etc.) podrían afectar a la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas más frecuentes observadas con este medicamento han sido escalofríos (15%), aumento de la creatinina (11%), pirexia (11%), náuseas (7%) e hipopotasemia (6%).

Bioprofarma S.A.  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11528

Las reacciones adversas listadas (ver tabla) proceden del análisis de un total de 709 pacientes tratados con ABELCET®. De éstos, 556 casos procedían de estudios no controlados y 153 de un ensayo clínico controlado, aleatorio en candidiasis invasiva (38%  $\geq$  65 años).

Las reacciones adversas se detallan a continuación, siguiendo la convención MedDRA, con los términos preferidos y según cada clase de sistema orgánico y frecuencia correspondiente. Las frecuencias se definen como: muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ) y muy rara ( $< 1/10.000$ ).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas	Frecuencia
<b>Exploraciones complementarias</b>		
	Aumento de creatinina sérica	Muy frecuente
	Aumento de fosfatasa alcalina, aumento de urea	Frecuente
	Aumento de ASAT, ALAT, CPK, LDH, disminución del aclaramiento renal de creatinina, anomalías en el electrocardiograma, disminución en pruebas de función pulmonar, aumento del peso corporal	Poco frecuente
<b>Trastornos cardiacos</b>		
	Taquicardia, arritmias incluida taquicardia supraventricular, bradicardia, fibrilación auricular, bloqueo aurículoventricular de segundo grado y extrasístoles ventriculares	Frecuente
	Fallo cardiaco, cianosis, palpitaciones	Poco frecuente
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
	Anemia, leucopenia, trombocitopenia	Frecuente
	Coagulopatía, eosinofilia, anemia hemolítica, reacción leucemoide, pancitopenia	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
	Cefalea, temblores	Frecuente
	Agitación, coreoatetosis, confusión, convulsiones, vértigo, hipertonia, hipoestesia, neuropatía, rigidez nuchal, parestesia, parálisis del nervio peroneal, somnolencia, trastorno del habla, estupor, pensamiento anómalo	Poco frecuente
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>		
	Sordera, acúfenos	Poco frecuente
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
	Asma, disnea, hiperventilación, alteración respiratoria	Frecuente
	Tos, hipoxia, edema pulmonar, fallo respiratorio, rinitis	Poco frecuente

Bioprofarma S.A.  
 Marina P. de Henrich  
 Farmacéutica y Bioquímica  
 M.P. 11526

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas	Frecuencia
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
	Diarrea, náuseas, vómitos	Frecuente
	Heces anormales, estreñimiento, sequedad de boca, disgeusia, dispepsia, disfagia, flatulencia, hemorragia gastrointestinal incluida hemorragia rectal y gingival, pancreatitis, estomatitis, cambios en la coloración de la lengua	Poco frecuente
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
	Insuficiencia renal incluido fallo renal	Frecuente
	Anuria, hematuria, nefropatía tóxica, oliguria, anomalías de la orina	Poco frecuente
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
	Rash	Frecuente
	Equimosis, hiperhidrosis, petequias, prurito, rash máculo-papular, decoloración de la piel, ulceración cutánea, urticaria	Poco frecuente
<b>Trastornos músculo esqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
	Artralgia, dolor óseo, espasmos musculares, mialgia	Poco frecuente
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
	Acidosis, alteraciones de los niveles séricos de potasio, calcio, cloruros, fosfato, alteraciones del equilibrio hídrico, hiperbilirrubinemia, hipopotasemia, hipomagnesemia	Frecuente
	Alcalosis, anorexia, hiperlipidemia, hipernatremia, hiperuricemia	Poco frecuente
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
	Infección, sepsis	Poco frecuente
<b>Trastornos vasculares</b>		
	Hipertensión, hipotensión	Frecuente
	Angiopatía, palidez, flebitis, embolia pulmonar, shock, vasodilatación, enfermedad hepática por oclusión venosa	Poco frecuente
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
	Escalofríos, pirexia	Muy frecuente
	Astenia, edema generalizado, reacción en el lugar de la inyección	Frecuente
	Dolor abdominal, dolor de espalda, dolor torácico, hipersensibilidad en el lugar de la inyección, malestar, fallo multiorgánico	Poco frecuente
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>		
	Reacciones anafilactoideas, hipersensibilidad, rechazo de trasplantes	Poco frecuente

Bioprofarma S.A.  
 Marina P. de Henrich  
 Farmacéutica y Biotécnica  
 M.P. 11528

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones Adversas	Frecuencia
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
	Anomalías en pruebas de función hepática	Frecuente
	Colelitiasis, hepatitis, lesión hepatocítica, síndrome hepatorenal, ictericia	Poco frecuente
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
	Ansiedad, nerviosismo	Poco frecuente

Las reacciones adversas relacionadas con la infusión (tales como escalofríos y pirexia) observadas tras la administración de ABELCET® son, por lo general de carácter leve o moderado y aparecen principalmente durante los dos primeros días de tratamiento. Dichas reacciones remiten habitualmente transcurridos unos pocos días de tratamiento y se pueden prevenir usando una premedicación adecuada.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Los síntomas y signos de sobredosificación son congruentes con el perfil de reacciones adversas descritas con el tratamiento a dosis estándar. Se han administrado dosis de hasta 10 mg/kg/día en estudios clínicos sin observación aparente de toxicidad dependiente de la dosis. En un paciente pediátrico que recibió una dosis de 25 mg/kg se observaron convulsiones y bradicardia.

En casos de sobredosis se debe monitorear la función cardio-pulmonar, renal y hepática así como el recuento hemático y los electrolitos en suero e instaurar las medidas de soporte vital adecuadas. No se conoce ningún antídoto específico de la anfotericina B.

ABELCET® no se elimina mediante hemodiálisis.

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 A. Posadas: (011) 4654-6648 4658-7777

### **PRESENTACIONES**

Cada frasco ampolla contiene 50 mg de ABELCET® en 10 ml de suspensión o 100 mg de ABELCET® en 20 ml de suspensión. Los frascos ampolla junto con las agujas de 5 micrones con filtro para ser usados una sola vez, son envasados en forma individual.

Bioprofarma S.A.  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Biotecnológica  
M.P. 11526

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

- Conservar en refrigerador (entre +2°C y +8°C).
- No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior.
- Una vez diluida para su uso, la suspensión se mantiene estable durante 24 horas entre +2°C y +8°C.

Se ha demostrado una estabilidad química y física luego de la reconstitución, de 48 horas en refrigerador (+2°C a +8°C) y de 6 horas a temperatura ambiente (+15°C a +25°C). Desde un punto de vista microbiológico, ABELCET® se debe utilizar inmediatamente porque no contiene conservantes para prevenir una posible contaminación. Si no se usa de inmediato, los tiempos y condiciones de almacenamiento en uso, previos a la administración, son responsabilidad del usuario y no deben ser, por lo general superiores a 24 horas entre +2°C y +8°C, siempre que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Antes de realizar la mezcla, ABELCET® debe ser conservado a una temperatura de +2°C a +8°C y durante 6 horas adicionales a temperatura ambiente. No congelar. Todo el material no utilizado debe ser descartado.

**Naturaleza y contenido del envase**

ABELCET® se presenta en viales unitarios de vidrio tipo I, conteniendo 10 ó 20 ml respectivamente. El vial está cerrado con un tapón de halobutilo y un precinto de aluminio y colocado en una caja de cartulina.

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

**NO UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.**

**MANTÉNGASE ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 48.944

Dirección Técnica:



Bioprofarma S.A.  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Biotécnica  
M.P. 11628

Elaborado por: Sigma Tau PharmaSource, Inc  
6925 Guion Road, Indianapolis, IN. 46268 USA  
Acondicionado por: Brecon Pharmaceutical Limited, Wye Valley Business  
Park, Brecon Road, Hay-on-Way, Hereford, Herefordshire, HR3 5PG, United  
Kingdom.  
Para Cephalon Limited  
Albany Place, Hyde Way, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3BT,  
United Kingdom

Importado por:  
BIOPROFARMA S.A.  
Terrada 1270 - C1416ARD  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina  
[www.bioprofarma.com](http://www.bioprofarma.com)

Fecha última revisión: Noviembre 2010

Aprobado por Disposición N°:

  
Bioprofarma S.A.  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11528

**PROYECTO DE RÓTULO**

**ABELCET®**  
**Anfotericina B – Complejo lipídico**  
**50 mg**

**Para uso intravenoso solamente**  
**5 mg / ml**

**Forma Farmacéutica:** Suspensión Inyectable

**Industria Norteamericana.**

**Condición de Expendio:** Venta Bajo Receta

**Contenido por Unidad de Venta:** Un frasco ampolla con 10 ml (y una aguja con filtro)

**FORMULA CUALI-CUANTITATIVA**

*Cada frasco ampolla de 10 ml contiene:*

Anfotericina B.....50 mg

Excipientes

Dimiristoil-fosfatidilcolina (DMPG)      34 mg

Dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG)      15 mg

Cloruro de sodio      90 mg

Agua para Inyección c.s.p.      10 ml

**Posología y forma de administración:** Ver prospecto interno.

**Mantener entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz. Vial de uso único.**

**Desechar el remanente.**

**Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Bioprofarma S.A.  
 Marina P. de Henrich  
 Farmacéutica y Bioquímica  
 Directora Técnica  
 M.P.-11528

Elaborado por: Sigma Tau Pharmasource, Inc.

6925 Guion Road, Indianápolis, IN. 46268 USA

Acondicionado por: Brecon Pharmaceutical Limited, Wye Valley Business Park,  
Brecon Road, Hay-on-Way, Hereford, Herefordshire, HR3 5PG, United Kingdom.

Para Cephalon Limited

Albany Place, Hyde Way, Welwyn Garden City, Hertfordshire, AL7 3BT, United  
Kingdom.

Importado y Comercializado por **BIOPROFARMA S.A.**

Terrada 1270 (C1416ARD)

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: Marina P. de Henrich, Farmacéutica y Bioquímica.

Tel: (54-11) 4016-6200

Fax: (54-11) 4016-6222

[www.bioprofarma.com](http://www.bioprofarma.com)

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N° 48.944**

Lote:

Vencimiento:

  
Bioprofarma S.A.  
Marina P. de Henrich  
Farmacéutica y Bioquímica  
Directora Técnica  
M.P. 11528