

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

AmBisome liposomal 50 mg polvo para dispersión para perfusión

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 mg de amfotericina B (en liposomas).  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

#### Descripción general

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para dispersión para perfusión

AmBisome liposomal es un polvo estéril liofilizado de color amarillo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de micosis sistémicas graves.
- Tratamiento empírico de las micosis en pacientes con neutropenia grave, como consecuencia de patologías hematológicas malignas o por el uso de fármacos citotóxicos o inmunosupresores.
- Leishmaniasis visceral en inmunocompetentes e inmunocomprometidos que no hayan respondido a antimonials ni a amfotericina B convencional.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antifúngicos.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

La concentración recomendada para la administración intravenosa es desde 0,2 mg/ml a 2 mg/ml de amfotericina B, como AmBisome liposomal. La dosis de AmBisome liposomal, se debe ajustar a los requerimientos específicos de cada paciente.

Para micosis sistémicas confirmadas y tratamiento empírico, el tratamiento generalmente comienza con una dosis diaria de 1 mg/kg de peso, y se puede incrementar paulatinamente a 3 mg/kg. En casos concretos de infecciones micóticas extremadamente graves se pueden utilizar dosis de hasta 5 mg/kg/día.

En el tratamiento empírico de infecciones fúngicas no se observaron diferencias estadísticamente significativas en eficacia entre las dosis de 1 mg/kg/día y 3 mg/kg/día. En un estudio de aspergillosis

invasiva, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en eficacia entre 1 mg/kg/día y 4 mg/kg/día.

*Mucormicosis*: se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 5 mg/kg/día.

Hay datos limitados de la seguridad y eficacia a dosis más elevadas. Se debe evaluar la relación beneficio/riesgo de forma individual (ver sección 4.4).

El tratamiento debe continuar hasta que los signos y síntomas de la infección hayan desaparecido y se haya confirmado la erradicación de la infección

En el tratamiento de la leishmaniasis visceral, se puede utilizar la dosis de 1 a 1,5 mg/kg/día durante 21 días o alternativamente una dosis de 3 mg/kg/día durante 10 días.

En pacientes inmunocomprometidos (ej. HIV positivos) con leishmaniasis visceral, se puede utilizar la dosis de 1 a 1,5 mg/kg/día durante 21 días. Debido el riesgo de recurrencias, puede que se necesite una terapia de mantenimiento o de reinducción.

Pacientes de edad avanzada: No se requiere alteración en la dosis ni en la frecuencia de dosificación.

Insuficiencia renal: En estudios clínicos, AmBisome liposomal ha sido administrado a pacientes con insuficiencia renal preexistente, a dosis de entre 1 y 3 mg/kg/día, sin que se necesitara ajuste en la dosis ni en la frecuencia de administración. Se debería evitar la administración de este medicamento en pacientes sometidos a hemodiálisis o procesos de filtración, durante el proceso (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia hepática: No hay datos disponibles para realizar una recomendación posológica en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 4.4).

Población pediátrica: Los pacientes pediátricos han recibido AmBisome liposomal a dosis comparables a las utilizadas en adultos, según kg de peso corporal, sin ningún caso de aparición de reacciones adversas inusuales.

### Forma de administración

Vía intravenosa

AmBisome liposomal se debe administrar por perfusión intravenosa durante un periodo comprendido entre 30 y 60 minutos (ver sección 4.4).

Para instrucciones sobre la reconstitución del medicamento y apariencia del mismo después de la reconstitución y dilución, ver sección 6.6.

### **4.3. Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a amfotericina B o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se han comunicado anafilaxis y reacciones anafilactoides asociadas con la perfusión de este medicamento. Si se produjera una reacción anafiláctica/anafilactoide grave, debería discontinuarse inmediatamente la perfusión, y el paciente no debería recibir ninguna perfusión posterior de este medicamento.

Pueden producirse otras reacciones graves relacionadas con la perfusión durante la administración de los productos que contienen amfotericina B, incluido AmBisome liposomal (ver sección 4.8). Aunque las

reacciones relacionadas con la perfusión no son generalmente graves, se deberá considerar la posibilidad de tomar medidas de precaución para la prevención o tratamiento de estas reacciones en pacientes que reciban tratamiento con AmBisome liposomal. Medidas tales como disminución de la velocidad de perfusión (durante 2 horas), administración rutinaria de difenhidramina, paracetamol, petidina, y/o hidrocortisona han demostrado ser satisfactorias en la prevención o tratamiento de estas reacciones.

Se ha demostrado que AmBisome liposomal es sustancialmente menos tóxico que la anfotericina B convencional, especialmente en lo que respecta a la nefrotoxicidad; sin embargo, pueden seguir produciéndose reacciones adversas, incluidas reacciones adversas renales.

En estudios en los que se comparó AmBisome liposomal 3mg/kg al día, con dosis más altas (5, 6 o 10 mg/kg al día), se constató que las tasas de incidencia del aumento de la creatinina sérica, la hipopotasemia y la hipomagnesemia eran notablemente superiores en los grupos de dosis altas.

Debe realizarse una evaluación periódica en laboratorio de los electrolitos séricos, en particular de potasio y magnesio, así como de la función renal, hepática y hematopoyética. Debido al riesgo de hipopotasemia, puede ser necesaria una suplementación adecuada de potasio durante la administración de AmBisome. Si se produce una reducción clínicamente significativa de la función renal o un empeoramiento de otros parámetros, se debe tener en cuenta la reducción de la dosis, la interrupción o la suspensión del tratamiento. Se han notificado casos de hiperpotasemia (algunos de los cuales provocan arritmias cardíacas y parada cardíaca). La mayoría de ellos se produjeron en pacientes con insuficiencia renal, y algunos casos después de la administración de suplementos de potasio en pacientes con hipopotasemia previa. Por lo tanto, la función renal y la evaluación en laboratorio del potasio deben medirse antes y durante el tratamiento. Esto es especialmente importante en pacientes con enfermedad renal preexistente, que ya han experimentado una insuficiencia renal, o en pacientes que reciben medicamentos nefrotóxicos concomitantes (ver sección 4.5).

Se ha comunicado toxicidad pulmonar aguda en pacientes tratados con anfotericina B (en forma de complejo de deoxicolato sódico) durante o poco después de recibir transfusiones de leucocitos. Se recomienda separar estas perfusiones el mayor tiempo posible y vigilar la función pulmonar (ver sección 4.5).

**Pacientes Diabéticos:** Se debe tener en cuenta que AmBisome liposomal contiene aproximadamente 900 mg de sacarosa por vial.

#### Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de AmBisome liposomal no ha sido formalmente estudiado. Los datos sugieren que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes sometidos a hemodiálisis o procesos de filtración, sin embargo, se debería evitar la administración de AmBisome liposomal durante el proceso (ver secciones 4.2 y 5.2).

**Interferencias con resultados de test de laboratorio:** valoración química del fósforo.

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

**Información importante sobre alguno de los componentes de AmBisome liposomal:**

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

#### 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos sobre las interacciones de AmBisome liposomal. Sin embargo, se sabe que los fármacos siguientes interactúan con amfotericina B y pueden hacerlo con AmBisome liposomal:

**Medicamentos nefrotóxicos:** La administración concomitante de amfotericina B con otros fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, ciclosporina, aminoglicósidos y pentamidina) puede aumentar el potencial de toxicidad renal inducida por medicamentos en algunos pacientes. Sin embargo, en pacientes que recibieron de forma concomitante ciclosporina y/o aminoglicósidos, AmBisome liposomal fue asociado con una nefrotoxicidad significativamente menor en comparación con amfotericina B. Se recomienda una monitorización regular de la función renal en los pacientes que reciban AmBisome liposomal con alguna medicación nefrotóxica.

**Corticoides, corticotropina (ACTH) y diuréticos:** El uso concomitante de corticoides, ACTH y diuréticos (del asa y tiazidas) puede potenciar la hipopotasemia.

**Glucósidos digitálicos:** La hipopotasemia inducida por AmBisome liposomal puede potenciar la toxicidad digitálica.

**Miorrelajantes:** La hipopotasemia inducida por AmBisome liposomal puede potenciar el efecto curariforme de los miorrelajantes (p. ej.: tubocurarina).

**Antifúngicos:** No se ha observado ninguna evidencia beneficiosa del uso de flucitosina con AmBisome liposomal. Aunque se ha descrito una sinergia entre amfotericina y flucitosina, su uso simultáneo puede aumentar la toxicidad de flucitosina, al aumentar posiblemente su captación celular y/o deteriorar su excreción renal.

**Agentes antineoplásicos:** El uso concurrente de agentes antineoplásicos puede potenciar el riesgo de toxicidad renal, broncospasmo e hipotensión. Los antineoplásicos concomitantes se deberán administrar con precaución.

**Transfusiones de leucocitos:** Se ha notificado toxicidad pulmonar aguda en pacientes tratados con amfotericina B (en forma de complejo de desoxicolato sódico) durante, o poco después de recibir transfusiones de leucocitos. Se recomienda separar estas infusiones el mayor tiempo posible y vigilar la función pulmonar.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

Los estudios de teratogenicidad realizados en ratas y en conejos han demostrado que AmBisome liposomal no tiene potencial teratogénico en estas especies (ver sección 5.3).

No se ha establecido la seguridad de AmBisome liposomal en mujeres embarazadas. AmBisome liposomal sólo deberá utilizarse durante el embarazo si los posibles beneficios superan los riesgos potenciales para la madre y el feto.

Las infecciones fúngicas sistémicas fueron tratadas con éxito en mujeres embarazadas con amfotericina B convencional sin efectos claros sobre el feto, pero el número de casos recogidos es insuficiente para establecer cualquier conclusión sobre la seguridad de AmBisome liposomal en el embarazo.

## Lactancia

Se desconoce si AmBisome liposomal se excreta con la leche humana. Se deberá tener en cuenta el riesgo potencial para el niño, así como las ventajas de la lactancia materna para el pequeño y el beneficio del tratamiento con AmBisome liposomal para la madre.

## Fertilidad

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

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

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunas de las reacciones adversas de AmBisome liposomal, descritas en la siguiente sección, podrían afectar la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

### **4.8. Reacciones adversas**

En general, la incidencia de reacciones adversas producidas por el tratamiento con amfotericina B convencional es alta.

Fiebre, rigidez y escalofríos son las reacciones adversas relacionadas con la perfusión más frecuentemente esperadas durante la administración de AmBisome liposomal. Las reacciones menos frecuentes relacionadas con la perfusión pueden consistir en uno o más de los siguientes síntomas: opresión o dolor torácico, disnea, broncoespasmo, rubefacción taquicardia, hipotensión y dolor musculoesquelético (descrito como artralgia, dolor de espalda, o dolor de huesos). Estos síntomas remiten rápidamente al suspender la perfusión y pueden no ocurrir con cada dosis siguiente, o cuando se disminuye la velocidad de la perfusión (período de perfusión superior a 2 horas). Además, las reacciones relacionadas con la perfusión pueden también prevenirse mediante el uso de medicación. No obstante, las reacciones graves relacionadas con la perfusión pueden necesitar la interrupción permanente de este medicamento (ver sección 4.4).

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

Según los datos de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, en los que se comparó AmBisome liposomal frente a la amfotericina B convencional en más de 1000 pacientes, las reacciones adversas notificadas fueron considerablemente menos graves y menos frecuentes en los pacientes tratados con AmBisome liposomal que las de los pacientes tratados con amfotericina B convencional.

La mayoría de los pacientes que reciben la amfotericina B convencional por vía intravenosa presenta nefrotoxicidad en cierto grado. La incidencia de nefrotoxicidad con AmBisome liposomal en dos estudios doble ciego (a juzgar por un incremento de la creatinina sérica superior a 2 veces el valor basal) es aproximadamente la mitad de la descrita con amfotericina B convencional o amfotericina B complejo lipídico.

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

Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes	( $\geq 1/10$ )
Frecuentes	( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )
Poco frecuentes	( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
Raras	( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ )
Muy raras	( $< 1/10.000$ )
Frecuencia no conocida	(no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

#### TRASTORNOS DE LA SANGRE Y DEL SISTEMA LINFÁTICO

Poco frecuentes: trombocitopenia.

Frecuencia no conocida: anemia.

#### TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Poco frecuentes: reacción anafilactoide.

Frecuencia no conocida: reacciones anafilácticas, hipersensibilidad.

#### TRASTORNOS DEL METABOLISMO Y DE LA NUTRICIÓN

Muy frecuentes: hipopotasemia.

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

#### TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

Frecuentes: dolor de cabeza.

Poco frecuentes: convulsiones.

#### TRASTORNOS CARDÍACOS

Frecuentes: taquicardia.

Frecuencia no conocida: parada cardíaca, arritmia.

#### TRASTORNOS VASCULARES

Frecuentes: hipotensión, vasodilatación, rubefacción

#### TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS

Frecuentes: disnea.

Poco frecuentes: broncoespasmo.

#### TRASTORNOS GASTROINTESTINALES

Muy frecuentes: náuseas, vómitos.

Frecuentes: diarrea, dolor abdominal.

#### TRASTORNOS HEPATOBILIARES

Frecuentes: alteración en las pruebas de función hepática, hiperbilirrubinemia, elevación de la fosfatasa alcalina.

#### TRASTORNOS DE LA PIEL Y DEL TEJIDO SUBCUTÁNEO

Frecuentes: exantema.

Frecuencia no conocida: edema angioneurótico.

## TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Frecuentes: dolor de espalda.

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

## TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS

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

Frecuencia no conocida: fallo renal, insuficiencia renal.

## TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN

Muy frecuentes: rigidez, fiebre.

Frecuentes: dolor de pecho.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

### **4.9. Sobredosis**

No se ha definido la toxicidad aguda de AmBisome liposomal debida a sobredosis. Si se produjera sobredosis, se deberá cesar la administración del fármaco inmediatamente. Monitorizar cuidadosamente el estado clínico del paciente incluyendo la función renal y hepática, electrolitos séricos y estado hematológico. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal parecen afectar a la eliminación de AmBisome liposomal.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

Amfotericina B es un antifúngico poliénico macrólido producido por *Streptomyces nodosus*. Los liposomas son vesículas esféricas, cerradas, formadas a partir de una variedad de sustancias anfifílicas, tales como fosfolípidos. Los fosfolípidos cuando se exponen a soluciones acuosas se disponen en bicapas concéntricas. La parte lipofílica de la amfotericina permite que el fármaco esté integrado en la bicapa lipídica de los liposomas. Amfotericina B es fungistático o fungicida dependiendo de la concentración de fármaco que se consiga obtener en los fluidos corporales y la sensibilidad de los hongos. Su mecanismo de acción parece ser debido a su unión a los esteroides presentes en la membrana de los hongos sensibles. Esto da como resultado una variación en la permeabilidad de la membrana que conlleva la salida de pequeñas moléculas. Las membranas celulares de los mamíferos también contienen esteroides. Se ha sugerido que los daños que amfotericina B puede producir en células humanas o fúngicas podrían compartir mecanismos comunes.

Microbiología: Amfotericina, el componente antifúngico de AmBisome liposomal, presenta un alto grado de actividad *in vitro* frente a gran número de especies de hongos. La mayoría de las cepas de *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo*, y *Aspergillus fumigatus*, son inhibidas por concentraciones de amfotericina B de entre 0,03 y 1 µg/ml *in vitro*. El efecto de la amfotericina frente a bacterias y virus es mínimo o nulo.



## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de AmBisome liposomal, basado en las concentraciones plasmáticas totales de amfotericina B, se ha determinado 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 y 7,5 mg/kg/día de AmBisome liposomal durante un período de entre 3 y 20 días. AmBisome liposomal tiene un perfil farmacocinético significativamente diferente del informado en la literatura para las presentaciones convencionales de amfotericina B, con mayores concentraciones plasmáticas ( $C_{max}$ ) de amfotericina B y un mayor tiempo de exposición ( $AUC_{0-24}$ ) tras la administración de AmBisome liposomal en comparación con amfotericina B convencional. Los valores de los parámetros farmacocinéticos de AmBisome liposomal (media  $\pm$  desviación estándar), después de la primera y última dosis, se encuentran dentro de los siguientes rangos:

$C_{max}$ :	7,3 $\mu$ g/ml ( $\pm$ 3,8) a 83,7 $\mu$ g/ml ( $\pm$ 43,0)
$T_{1/2}$ :	6,3 h ( $\pm$ 2,0) a 10,7 h ( $\pm$ 6,4)
$AUC_{0-24}$	27 $\mu$ g.h/ml ( $\pm$ 14) a 555 $\mu$ g.h/ml ( $\pm$ 311)
Aclaramiento (Cl)	11ml/h/kg ( $\pm$ 6) a 51 ml/h/kg ( $\pm$ 44)
Volumen de distribución ( $V_{ss}$ ):	0,10 l/kg ( $\pm$ 0,07) a 0,44 l/kg ( $\pm$ 0,27)

Los valores farmacocinéticos mínimo y máximo no proceden necesariamente de las dosis mínima y máxima respectivamente. Tras la administración de AmBisome liposomal el estado de equilibrio se alcanzó rápidamente (generalmente dentro de los cuatro primeros días de dosificación). La farmacocinética de AmBisome liposomal tras la primera dosis no es lineal ya que las concentraciones séricas de AmBisome liposomal no son proporcionales sino mayores que las proporcionales con el incremento de dosis. Esta respuesta no proporcional a la dosis parece ser debida a la saturación del aclaramiento del sistema reticuloendotelial de AmBisome liposomal. No hubo acumulación significativa del fármaco en plasma después de la administración repetida de 1 a 7,5 mg/kg/día. El volumen de distribución durante el día 1 y en el estado de equilibrio sugiere que se produce una extensa distribución tisular de AmBisome liposomal. Después de la administración repetida de AmBisome liposomal la vida media de eliminación terminal ( $t_{1/2\beta}$ ) para AmBisome liposomal fue de aproximadamente 7 horas. La excreción de AmBisome liposomal no ha sido estudiada. Los mecanismos metabólicos de amfotericina B y AmBisome liposomal no son conocidos. Debido al tamaño de los liposomas, no hay filtración glomerular ni eliminación renal de AmBisome liposomal, por ello, se evita la interacción de la amfotericina B con las células de los túbulos distales y se reduce el potencial de nefrotoxicidad observado con las presentaciones de amfotericina B convencional.

### Insuficiencia renal

El efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de AmBisome liposomal no ha sido formalmente estudiado.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad subcrónica realizados en perros (1mes), conejos (1 mes) y ratas (3 meses) a dosis iguales o, en algunas especies, menores a la dosis clínica terapéutica de 1 a 3 mg/kg/día, los órganos diana para la toxicidad de AmBisome liposomal fueron el hígado y los riñones, ambos órganos son los conocidos como órganos diana para la toxicidad de amfotericina B.

AmBisome liposomal no fue mutagénico en bacterias ni en mamíferos.



No se han realizado estudios de carcinogenicidad con AmBisome liposomal.

No se observaron efectos adversos sobre la función reproductora en ratas machos ni hembras.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Componentes del liposoma:

- Fosfatidilcolina de soja hidrogenada
- Colesterol
- Diestearoil Fosfatidil Glicerol
- Alfa-Tocoferol

Otros componentes:

- Sacarosa
- Succinato Disódico Hexahidratado.
- Hidróxido de sodio
- Ácido clorhídrico

### 6.2. Incompatibilidades

AmBisome liposomal no es compatible con soluciones salinas, y no debe mezclarse con otros medicamentos o electrolitos con los mencionados en la sección 6.6.

Este medicamento NO es intercambiable por otros medicamentos que contengan amfotericina (ver sección 6.6).

### 6.3. Periodo de validez

Periodo de validez de AmBisome liposomal antes de abrir el vial

3 años.

Periodo de validez de AmBisome liposomal después de abrir el vial

Se han demostrado los siguientes datos de estabilidad física y química en uso:

- Estabilidad física y química en uso tras la reconstitución con agua para preparaciones inyectables:

Viales de vidrio durante 24 horas a  $25\pm 2^{\circ}\text{C}$  expuestos a luz ambiente.

Viales de vidrio y jeringuillas de polipropileno hasta 7 días a  $2-8^{\circ}\text{C}$ . No congelar.

- Estabilidad física y química en uso tras la dilución con glucosa

Bolsas de Perfusión: Ver la Tabla siguiente para las recomendaciones. No congelar.

Diluyente	Dilución (V/V)	Concentración de amfotericina B mg/ml	Máxima duración de almacenamiento a 2-8°C	Máxima duración de almacenamiento a 25±2°C
Glucosa al 5%	1 en 2	2.0	7 días	72 horas
	1 en 8	0.5	7 días	72 horas
	1 en 20	0.2	4 días	24 horas
Glucosa al 10%	1 en 2	2.0	48 horas	72 horas
Glucosa al 20%	1 en 2	2.0	48 horas	72 horas

Desde un punto de vista microbiológico, como AmBisome liposomal no contiene ningún agente bacteriostático, el producto reconstituido o diluido debería ser usado inmediatamente.

Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento en uso, previos a la administración, son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían ser más de 24 horas a 2-8°C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución, ver sección 6.3.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

AmBisome liposomal se presenta en viales de vidrio estériles, tipo I. El cierre consiste en tapones grises de goma sellados con un anillo de aluminio, provisto a su vez de tapón plástico desechable.

Los viales unidosis se presentan en envases de cartón que contienen 10 viales y 10 filtros de 5 µm. En cada caja se incluye el prospecto con las indicaciones necesarias para su uso.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

LEER ESTA SECCION DETENIDAMENTE ANTES DE INICIAR LA RECONSTITUCION

**AmBisome liposomal NO es intercambiable por otros medicamentos que contengan amfotericina** (ver sección 6.2).

##### Compatibilidad con otras soluciones

AmBisome liposomal se tiene que reconstituir utilizando agua estéril para preparaciones inyectables (**sin un agente bacteriostático**) y **diluirse en solución de glucosa (5%, 10%, ó 20%) exclusiva 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 precipitación de AmBisome liposomal.

AmBisome liposomal NO es compatible con soluciones salinas y no se puede reconstituir ni diluir con soluciones salinas, o administrarse a través de una vía intravenosa que se haya usado previamente para soluciones salinas salvo que se lave previamente con una solución de glucosa (5%, 10%, ó 20%) para perfusión. Si esto no es factible, AmBisome liposomal se tiene que administrar por una vía diferente.

NO mezclar AmBisome liposomal con otros medicamentos o electrolitos.

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

Los viales de AmBisome liposomal, que contienen 50 mg de amfotericina, se preparan como se indica a continuación:

1.- Añadir 12 ml de agua estéril para preparaciones inyectables a cada vial de AmBisome liposomal, para así obtener un preparado que contenga 4 mg/ml de amfotericina B.

2.- INMEDIATAMENTE después de añadir el agua estéril, AGITAR EL VIAL DE FORMA VIGOROSA durante 30 segundos para dispersar completamente el AmBisome liposomal. Tras la reconstitución el concentrado es una dispersión amarilla translúcida. No utilizar si se advierte alguna precipitación de materia extraña.

3.- Calcular la cantidad de AmBisome liposomal reconstituido (4 mg/ml) para su dilución posterior (ver la tabla siguiente).

La dispersión para perfusión se obtiene mediante dilución de AmBisome liposomal reconstituido con una cantidad en volumen de entre una (1) y diecinueve (19) partes de solución de glucosa (5%, 10%, ó 20%) para perfusión, para obtener una concentración final en el rango recomendado de 2 mg/ml a 0.2 mg/ml de amfotericina B como AmBisome liposomal (ver la tabla siguiente).

4.- Retirar en una jeringa estéril el volumen calculado de AmBisome liposomal reconstituido. Utilizando el filtro de 5 micras proporcionado, instilar el preparado de AmBisome liposomal en un recipiente estéril con la cantidad correcta de solución de glucosa (5%, 10%, ó 20%) para perfusión.

Para la perfusión intravenosa de AmBisome liposomal, se puede utilizar un filtro de membrana en línea. Sin embargo, el diámetro medio del poro del filtro no debe ser menor de 1 micra.

**Ejemplo de la preparación de la dispersión para perfusión de AmBisome liposomal a una dosis de 3 mg/kg/día en solución de glucosa 5% para perfusión.**

Peso (kg)	Número de viales	Cantidad de AmBisome liposomal (mg) a retirar para su dilución posterior	Volumen de AmBisome liposomal reconstituido (ml)*	Para preparar una concentración de 0.2 mg/ml (dilución 1 en 20)		Para preparar una concentración de 2 mg/ml (dilución 1 en 2)	
				Volumen necesario de glucosa 5% (ml)	Volumen total (ml; AmBisome liposomal más glucosa 5%)	Volumen necesario de glucosa 5% (ml)	Volumen total (ml; AmBisome liposomal más glucosa 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 liposomal (50 mg) se reconstituye con 12 ml de agua para preparaciones inyectables para proporcionar una concentración de 4 mg/ml de amfotericina B.

Cualquier disolución de AmBisome liposomal reconstituida o diluida, y no utilizada inmediatamente, debería ser desechada (nunca debe guardarse para su reutilización).

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.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Gilead Sciences S.L.

Vía de los Poblados, 3 ef 7/8 plta 6ª – Pque Empresarial Cristalía,  
(Madrid) - 28033 - España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

61.117

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 24/Abril/1996

Fecha de la última renovación: 24/Abril/2006

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Abril 2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>