

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amfotericina B liposomal Tillomed 50 mg polvo para concentrado para dispersión para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 mg de amfotericina B en liposomas. Después de la reconstitución, 1 ml del concentrado contiene 4 mg de amfotericina B.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial contiene 213 mg de fosfatidilcolina de soja hidrogenada y 900 mg de sacarosa.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para dispersión para perfusión.

Polvo estéril liofilizado de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Amfotericina B liposomal Tillomed está indicado en adultos y pacientes pediátricos a partir de 1 mes de edad para:

- Tratamiento de micosis sistémicas graves o profundas
- Tratamiento empírico de sospechas de infecciones fúngicas en pacientes neutropénicos febriles.

Amfotericina B liposomal puede utilizarse como tratamiento secundario para la leishmaniasis visceral (*Leishmania donovani*) en pacientes inmunocompetentes y en pacientes con un sistema inmunitario comprometido (por ejemplo, personas que viven con el VIH) (ver sección 4.4). Es de esperar que se produzcan recidivas en pacientes con un sistema inmunitario comprometido. No existe experiencia en la prevención de recidivas.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones nacionales e internacionales para el uso adecuado de sustancias antiinfecciosas.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento debe iniciarlo un médico con experiencia en el tratamiento de enfermedades fúngicas invasivas.

No equivalencia de los productos de amfotericina:

Los diferentes productos de amfotericina (desoxicolato sódico, liposomal, complejo lipídico) no son equivalentes en términos de farmacodinámica, farmacocinética y dosificación. Por lo tanto, no deben utilizarse indistintamente sin tener en cuenta estas diferencias. Tanto el nombre comercial como el nombre común y la dosis deben verificarse antes de la administración.

Pacientes adultos

Tratamiento de micosis:

La dosis y la duración del tratamiento deben adaptarse a las necesidades específicas de cada paciente. El tratamiento suele iniciarse con 3 mg de amfotericina B liposomal por kg de peso corporal y día. Para el tratamiento de las infecciones por *aspergillus*, la dosis puede aumentarse gradualmente hasta 5 mg/kg/día.

Mucormicosis:

En el tratamiento de la mucormicosis, la dosis recomendada es de 5 a 10 mg/kg/día. Evitar el aumento lento de la dosis. En caso de afectación del SNC, debe considerarse el tratamiento a dosis altas con 10 mg/kg/día. La duración necesaria del tratamiento de la mucormicosis debe individualizarse en función de la extensión de la enfermedad, la viabilidad de un tratamiento quirúrgico completo, la gravedad del inmunodepresión y las evaluaciones de la respuesta clínica.

Tratamiento empírico de pacientes neutropénicos febriles:

Para el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos febriles con sospecha de infección fúngica, se recomienda una dosis de 3 mg/kg/día.

Leishmaniasis visceral:

Deben seguirse las recomendaciones de tratamiento nacionales e internacionales. La dosis habitual es de 3 a 5 mg/kg/día con intervalos de tratamiento variables. La duración del tratamiento es de 10 a 38 días, dependiendo del régimen de tratamiento y de la coinfección por VIH.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada:

No es necesario ajustar la dosis.

Insuficiencia renal:

La amfotericina B liposomal se ha administrado en ensayos clínicos a pacientes con insuficiencia renal a dosis que oscilan entre 1 y 5 mg/kg/día sin necesidad de ajustar la dosis o el intervalo de dosificación (ver sección 4.4). Debe evitarse la administración durante procedimientos de hemodiálisis o hemofiltración (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la amfotericina B liposomal en niños menores de 1 mes. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Tras la reconstitución y la dilución, Amfotericina B liposomal Tillomed se administra en perfusión intravenosa durante 30-60 minutos. Para reducir el riesgo de reacciones a la perfusión, se pueden considerar velocidades de perfusión más bajas (durante un periodo de 2 horas), especialmente con dosis diarias más altas (ver sección 4.4). La concentración recomendada para perfusión intravenosa es de 0,2 - 2 mg/ml de amfotericina B en forma de Amfotericina B liposomal Tillomed. La amfotericina B en forma de amfotericina B liposomal se ha administrado a dosis acumuladas de 16,8 g durante un periodo de 3 meses sin causar reacciones tóxicas.

Para las instrucciones sobre la reconstitución y dilución del medicamento antes de su administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, soja, cacahuete o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones anafilácticas y anafilactoides

Se han notificado reacciones anafilácticas y anafilactoides con amfotericina B liposomal. En caso de reacción anafiláctica/anafilactoide grave, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y el paciente no debe recibir más perfusiones de Amfotericina B liposomal.

Reacciones a la perfusión

Pueden producirse otras reacciones graves a la perfusión con la administración de medicamentos que contengan amfotericina B, incluyendo Amfotericina B liposomal Tillomed (ver sección 4.8). Aunque las reacciones a la perfusión no suelen ser graves, deben tomarse las precauciones adecuadas para evitarlas o tratarlas en pacientes tratados con Amfotericina B liposomal. Las tasas de infusión más bajas (más de 2 horas) y la administración rutinaria de difenhidramina, paracetamol, petidina y/o hidrocortisona han sido eficaces en la prevención y el tratamiento.

Toxicidad renal

Se ha demostrado que la amfotericina B liposomal es sustancialmente menos tóxica que la amfotericina 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 la amfotericina B liposomal 3 mg/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.

Deben realizarse una evaluación periódica 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 amfotericina B liposomal. 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 del tratamiento 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).

Toxicidad pulmonar

Se ha notificado toxicidad pulmonar aguda en pacientes que recibieron amfotericina B convencional (como complejo de desoxicolato sódico) durante o poco después de una transfusión de leucocitos. Por lo tanto, se recomienda retrasar las infusiones tanto como sea posible después de este acontecimiento y continuar monitorizando la función pulmonar.

Leishmaniasis visceral

Dado que los datos de estudios clínicos sobre el uso de amfotericina B liposomal en la leishmaniasis visceral son muy limitados, actualmente sólo se recomienda su uso como terapia secundaria.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial/dosis, es decir, esencialmente «exento de sodio».

Población pediátrica

Debido a la falta de datos sobre seguridad y eficacia, no se recomienda el uso de amfotericina B liposomal en niños menores de un mes (de vida).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con la amfotericina B liposomal. Sin embargo, se sabe que los siguientes medicamentos interactúan con la amfotericina B y probablemente también con la amfotericina B liposomal:

Medicamentos nefrotóxicos: La administración concomitante de amfotericina B liposomal con otros agentes nefrotóxicos (por ejemplo ciclosporina, aminoglucósidos y pentamidina) puede aumentar el potencial de nefrotoxicidad inducida por medicamentos en algunos pacientes. Sin embargo, se han observado efectos nefrotóxicos asociados a la administración concomitante de ciclosporina y/o aminoglucósidos con amfotericina B liposomal con mucha menos frecuencia que con la administración concomitante de amfotericina B convencional. Se recomienda la monitorización periódica de la función renal en pacientes que reciben amfotericina B liposomal concomitantemente con otros medicamentos nefrotóxicos.

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

Glucósidos digitálicos: La hipopotasemia inducida por amfotericina B liposomal puede exacerbar la toxicidad digitálica.

Relajantes musculares: La hipopotasemia inducida por amfotericina B liposomal puede potenciar el efecto tipo curare de los relajantes musculares esqueléticos (por ejemplo, tubocurarina).

Antifúngicos: La administración concomitante de flucitosina puede aumentar la toxicidad de la flucitosina, ya que puede aumentar su captación celular y/o deteriorar su excreción renal.

Agentes antineoplásicos: El uso concomitante de agentes antineoplásicos puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad, broncoespasmo e hipotensión. Los agentes antineoplásicos deben utilizarse con precaución.

Transfusiones de leucocitos: Se ha notificado toxicidad pulmonar aguda en pacientes que recibieron amfotericina B convencional (como complejo de desoxicolato sódico) durante o poco después de una transfusión de leucocitos. Por lo tanto, se recomienda retrasar las infusiones tanto como sea posible después de este acontecimiento y continuar vigilando la función pulmonar.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Las infecciones fúngicas sistémicas se han tratado con éxito con amfotericina B convencional sin efectos claros sobre el feto; sin embargo, el número de casos notificados es insuficiente para extraer una conclusión sobre la seguridad de la amfotericina B liposomal en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si la amfotericina B se excreta en la leche materna 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 Amfotericina B liposomal para la madre.

Fertilidad

No se ha descrito en ratas ningún efecto adverso sobre la función para la reproducción masculina o femenina (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos de la amfotericina B liposomal en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunas de las reacciones adversas de la amfotericina B liposomal que se enumeran a continuación pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Fiebre y escalofríos son las reacciones relacionadas con la perfusión más frecuentes que se esperan con la administración de amfotericina B liposomal.

Las reacciones poco frecuentes relacionadas con la perfusión incluyen 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 óseo). Estas reacciones adversas se resuelven rápidamente tras la interrupción de la perfusión y pueden no reaparecer con cada dosis posterior o estar ausentes si la perfusión se administra a un ritmo lento (más de 2 horas). Las reacciones relacionadas con la perfusión pueden prevenirse mediante el uso de medicación. Sin embargo, las reacciones graves relacionadas con la perfusión pueden requerir la interrupción permanente del tratamiento con amfotericina B liposomal (ver sección 4.4).

En dos estudios comparativos, con doble enmascaramiento, la incidencia de reacciones a la perfusión en pacientes tratados con amfotericina B liposomal fue significativamente menor que en pacientes que recibieron amfotericina B convencional o complejo lipídico de amfotericina B.

Según los datos de estudios agrupados de ensayos clínicos aleatorizados y controlados en los que participaron más de 1.000 pacientes que compararon la amfotericina B liposomal con la amfotericina B convencional, los acontecimientos adversos fueron significativamente menos graves y significativamente menos frecuentes en los pacientes tratados con amfotericina B liposomal que en los pacientes que recibieron 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 amfotericina B 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 amfotericina B 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 amfotericina B liposomal; se desconoce la frecuencia de las reacciones adversas identificadas a partir de la experiencia post-comercialización.

Las reacciones adversas se clasifican por órganos y sistemas (MedDRA) y su frecuencia. Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se notifican en orden de gravedad decreciente.

La frecuencia de las reacciones adversas se basa en las siguientes categorías:

- 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)

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			trombocitopenia		anemia
Trastornos del Sistema			reacción anafilactoide		reacciones anafilácticas,

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
inmunológico					hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	hipopotasemia	hiponatremia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hiperglucemia, hiperpotasemia			
Trastornos del sistema nervioso		cefalea	convulsiones		
Trastornos cardíacos		taquicardia			parada cardíaca, arritmia
Trastornos vasculares		hipotensión, vasodilatación, rubefacción			
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		disnea	broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	náuseas, vómitos	diarrea, dolor abdominal			
Trastornos hepatobiliares		alteración en las pruebas de función hepática, hiperbilirrubinemia, elevación de la fosfatasa alcalina			
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		exantema			edema angioneurótico
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		dolor de espalda			rabdomiolisis (asociada con hipopotasemia), dolor musculoesquelético (descrito como artralgia o dolor de huesos).
Trastornos renales y uinarios		aumento de la creatinina, elevación de la urea sanguínea			fallo renal, insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	escalofríos, fiebre	dolor de pecho			

Interferencia con análisis de fosfatos:

Pueden producirse niveles incorrectamente elevados de fosfato sérico cuando se analizan muestras de pacientes que reciben anfotericina B liposomal mediante el análisis PHOSm (por ejemplo, utilizado en los analizadores Beckman Coulter con *Synchron LX20*).

En casos raros se ha observado pérdida auditiva transitoria, tinnitus, trastornos visuales y visión doble durante el tratamiento con anfotericina B convencional.

Tras infusiones de anfotericina B convencional, también se produjeron las siguientes reacciones adversas con una frecuencia desconocida: aumento de la tensión arterial, agranulocitosis, trastornos de la coagulación sanguínea, eosinofilia, leucocitosis, leucopenia, encefalopatía, síntomas neurológicos, neuropatía periférica, diabetes insípida nefrogénica, exantema maculopapular, prurito, exfoliación cutánea, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, dolor articular, dolor muscular, insuficiencia hepática aguda, ictericia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No se ha establecido la toxicidad de la anfotericina B liposomal debido a una sobredosis aguda, sin embargo, se esperan reacciones adversas asociadas con dosis normales de anfotericina B liposomal (ver sección 4.8- Reacciones adversas).

En caso de sobredosis, se debe suspender inmediatamente la administración. Se debe controlar cuidadosamente el estado clínico del paciente, incluyendo la función renal y hepática, los electrolitos séricos y el estado hematológico. Los pacientes deben ser tratados según las necesidades clínicas. Ni la hemodiálisis ni la diálisis peritoneal parecen afectar a la eliminación de la anfotericina B liposomal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antifúngicos de uso sistémico, antibióticos; código ATC: J02AA01.

La anfotericina B es un antibiótico antifúngico macrocíclico producido por *Streptomyces nodosus*. Los liposomas son vesículas esféricas cerradas formadas a partir de diversas sustancias anfífilas, como los fosfolípidos. Los fosfolípidos se organizan en membranas dobles cuando entran en contacto con soluciones acuosas. Debido a su contenido en moléculas lipofílicas, la anfotericina B puede almacenarse en la membrana lipídica doble de los liposomas. Dependiendo de la concentración obtenida en los fluidos corporales y de la sensibilidad del hongo, la anfotericina B actúa como fungistático o fungicida.

Se cree que el fármaco actúa uniéndose a los esteroides de la membrana celular fúngica, alterando así la permeabilidad de la membrana y permitiendo que diversas moléculas pequeñas se filtren a través de ella. Dado que las células de los mamíferos también contienen esteroides, se supone que el daño celular causado por la anfotericina B en los seres humanos y los hongos se basa en mecanismos similares.

Microbiología:

La amfotericina B, el componente antifúngico de Amfotericina B liposomal, muestra *in vitro* una potente actividad contra una amplia gama de especies fúngicas, pero no tiene efectos o estos son mínimos sobre bacterias y virus.

Se deben tomar muestras para cultivos fúngicos y otras pruebas de laboratorio pertinentes (serología, histopatología) antes del tratamiento para identificar los organismos causantes. El tratamiento puede iniciarse antes de conocer los resultados de los cultivos y otras pruebas de laboratorio; una vez que se disponga de los resultados, se debe ajustar el tratamiento antiinfeccioso en consecuencia.

La susceptibilidad de determinadas especies puede variar según la zona geográfica y el momento, por lo que es conveniente disponer de información regional al respecto, especialmente para el tratamiento de infecciones graves. La información presentada en las Tablas 1 y 2 tiene por objeto orientar sobre las probabilidades de que los microorganismos sean susceptibles a la amfotericina B liposomal. Al igual que con todos los agentes antimicrobianos, se han identificado cepas clínicas con susceptibilidad reducida a la amfotericina B liposomal.

Las pruebas de susceptibilidad para levaduras y mohos formadores de esporas se realizaron según los métodos del Subcomité de Pruebas de Susceptibilidad Antifúngica del Comité Europeo de Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (AFST-EUCAST, Lass-Flörl et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(10):3637-41). Véanse los datos de susceptibilidad *in vitro* (valores MHK/MIC 90) en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Susceptibilidad *in vitro* de las levaduras a la amfotericina B liposomal

Especie	Número de aislados	Rango [$\mu\text{g/ml}$]
Especies de <i>Candida</i>		
<i>C. albicans</i>	59	0,015-0,12
<i>C. glabrata</i>	18	0,5-1
<i>C. parapsilosis</i>	18	0,5-1
<i>C. krusei</i>	19	0,5-2
<i>C. lusitaniae</i>	9	0,06-0,125
<i>C. tropicalis</i>	10	0,25-1
<i>C. guilliermondii</i>	4	0,06-0,12
Otros		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0,03-0,06
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	10	0,06-0,12
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	3	0,03-0,06
<i>Trichosporon inkin</i>	3	0,03-0,06
<i>Trichosporon asahii</i>	4	0,01-0,03
<i>Geotrichum candidum</i>	4	0,06-0,25

Tabla 2. Susceptibilidad *in vitro* de los mohos a la amfotericina B liposomal

Especie	Número de aislados	Rango [$\mu\text{g/ml}$]
Especies de <i>Aspergillus</i>		
<i>A. fumigatus</i>	29	0,5-2
<i>A. terreus</i>	34	2-4
<i>A. flavus</i>	21	1-4
<i>A. niger</i>	13	1-2
Zigomicetos		
Especies de <i>Rhizomucor</i>		
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125-1
Especies de <i>Absidia</i>		
<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>oligosporus</i>	3	0,03-0,25
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1-4
Especies de <i>Rhizopus</i>		
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03-0,5
Especies de <i>Mucor</i>		
<i>Mucor</i>	11	0,03-0,5
Especies de <i>Cunninghamella</i>		
<i>Cunninghamella</i>	4	0,5-4
Otros		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	>8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1-2
<i>Penicillium marneffe</i>	2	0,03-0,25
Especies de <i>Penicillium</i>		
<i>Penicillium</i>	2	0,5-1
<i>Fusarium solani</i>	2	4-8
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0,03-0,5
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	1-2
<i>Curvularia lunata</i>	2	0,125-0,5
<i>Bipolaris australiensis</i>	2	0,01-0,06
<i>Rhinocladiella aquaspersa</i>	2	0,5-1

La amfotericina B liposomal ha demostrado su eficacia en estudios con animales en la leishmaniasis visceral (causada por *Leishmania infantum* y *Leishmania donovani*). Se trataron ratones infectados con *Leishmania infantum* con amfotericina B liposomal 3 mg/kg en 3 a 7 dosis. Todos los regímenes de dosificación actuaron más rápidamente que el gluconato de antimonio sódico en ratones y no mostraron toxicidad. En ratones infectados con *Leishmania donovani*, la amfotericina B liposomal fue 5 veces más eficaz y 25 veces menos tóxica que la amfotericina B convencional.

Puntos de corte de las pruebas de susceptibilidad

El Comité Europeo para la Determinación de la Susceptibilidad a los Antimicrobianos (EUCAST) ha establecido criterios interpretativos de la concentración mínima inhibitoria (CMI) para las pruebas de susceptibilidad de la amfotericina B, que se enumeran a continuación:

<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de la amfotericina B liposomal se ha demostrado en varios estudios clínicos para el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas, para el tratamiento de la fiebre de origen desconocido en pacientes neutropénicos y para el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Estos estudios incluyen ensayos aleatorios comparativos de amfotericina B liposomal frente a amfotericina B convencional con infecciones confirmadas por *Aspergillus* y *Candida*, en los que la eficacia de ambos fármacos fue comparable. Tanto en pacientes adultos como pediátricos con fiebre neutropénica y sospecha de infección fúngica, los resultados de un estudio clínico aleatorizado y con doble enmascaramiento han demostrado que la amfotericina B liposomal administrada a 3 mg/kg/día es tan eficaz como la amfotericina B convencional. La eficacia de la amfotericina B liposomal en el tratamiento de la leishmaniasis visceral se demostró claramente en una amplia población de pacientes inmunocompetentes e inmunodeprimidos.

Infecciones fúngicas filamentosas invasivas (IFFIs), incluyendo *Aspergillus spp.*: La eficacia de la amfotericina B liposomal para el tratamiento primario de IFFI confirmadas o probables se demostró en un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico y a gran escala (estudio AmBiLoad) en adultos y niños inmunodeprimidos, principalmente neutropénicos (> 30 días).

Se observó a los pacientes durante 12 semanas. Se comparó una dosis estándar de 3 mg/kg/día (n = 107) con un régimen de dosis de carga de 10 mg/kg/día (n = 94) durante los primeros 14 días de tratamiento. La tasa de respuesta en el conjunto de análisis por intención de tratar modificado fue del 50 % en los pacientes con la dosis estándar y del 46 % con el régimen de dosis de carga. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La mediana del tiempo hasta la resolución de la fiebre fue similar con la dosis estándar y con el régimen de dosis de carga (6 y 5 días, respectivamente). Doce semanas después de la primera administración de amfotericina B liposomal, la tasa de supervivencia fue del 72 % con la dosis estándar y del 59 % con el régimen de dosis de carga, una diferencia que no fue estadísticamente significativa.

Candidiasis invasiva: En un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento, multinacional y de no inferioridad en adultos y niños, la amfotericina B liposomal (3 mg/kg/día) como tratamiento primario de la candidemia o la candidiasis invasiva fue tan eficaz como la micafungina (100 mg/día [peso corporal > 40 kg] o 2 mg/kg/día [peso corporal ≤ 40 kg]). Se administraron amfotericina B liposomal y micafungina durante una mediana de 15 días. La tasa de respuesta fue del 89,5 % (170/190) en el grupo de amfotericina B liposomal y del 89,6 % (181/202) en el grupo de micafungina (conjunto de análisis por protocolo) (Kuse et al., Lancet 2007; 369:1519-27). El subestudio pediátrico, que incluyó a pacientes desde el nacimiento, incluidos bebés prematuros, mostró una tasa de respuesta numéricamente mayor en pacientes de todas las edades tratados con amfotericina B liposomal, excepto en bebés prematuros. La tasa de respuesta fue del 88,1 % (37/42) para la amfotericina B liposomal y del 85,4 % (35/41) para la micafungina (según el conjunto de análisis por protocolo) (Queiroz-Zelles et al., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9): 1-7).

Mucormicosis invasora (zigomicosis): No existen estudios clínicos aleatorizados a gran escala en el campo de la mucormicosis. En un estudio retrospectivo realizado a lo largo de 15 años, se incluyeron 59 pacientes hematológicos con mucormicosis (zigomicosis) confirmada o sospechada. El tratamiento tuvo éxito en 18 pacientes (37%): 9 de 39 pacientes que recibieron amfotericina B convencional (23%) y 7 de 12 pacientes que recibieron amfotericina B liposomal (58%) respondieron al tratamiento (Pagano et al., Haematologica. 2004;89(2):207-14). El Grupo de Trabajo sobre Zigomicosis de la Confederación Europea de Micología Médica (ECMM) ha recopilado prospectivamente casos de pacientes con zigomicosis. 130 pacientes recibieron amfotericina B liposomal sola o en combinación como tratamiento de primera línea. En los pacientes que recibieron amfotericina B liposomal como único medicamento antifúngico y se curaron, la mediana de la duración del tratamiento fue de 55 días (intervalo de 14 a 169 días) y la mediana de la dosis

diaria fue de 5 mg/kg (intervalo de 3 a 10 mg/kg). La tasa de supervivencia fue del 68% (Skiada et al; Clin Microbiol Infect 2011; 17 (12): 1859-67).

En un estudio piloto en el que participaron 20 pacientes, se comparó la amfotericina B liposomal (dosis \geq 5 mg/kg) sola con la amfotericina B liposomal más deferasirox. La tasa de éxito global (supervivencia, clínicamente estable, mejoría radiológica) fue del 67 % (6 de 9 pacientes) después de 30 días y del 56 % (5 de 9 pacientes) después de 90 días en el grupo, que recibió amfotericina B liposomal sola, cada uno en comparación con el 18 % (2 de 11 pacientes) después de 30 y 90 días con amfotericina B liposomal más deferasirox (Spellberg et al; J Antimicrob Chemother 2012; 67: 715-22).

En un estudio piloto prospectivo de dosis altas (10 mg/kg/día) de amfotericina B liposomal para el tratamiento inicial de la mucormicosis, la mediana de la duración del tratamiento de los pacientes que recibieron 10 mg/kg/día fue de 13,5 días (intervalo de 0-28 días). El criterio de valoración principal fue el éxito del tratamiento en la semana 4 o al final del tratamiento (si es antes). Doce (36%) de los 33 pacientes evaluables respondieron (18% remisión completa [Cr; respuesta completa], 18% remisión parcial [Pr; respuesta parcial]). La tasa de respuesta aumentó al 45% en la semana 12. La tasa de supervivencia fue del 62% en la semana 12 y del 47% en la semana 24 (Lanternier et al; J Antimicrob Chemother 2015; 70 (11): 3116-23).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de la amfotericina B liposomal, basado en las concentraciones plasmáticas totales de amfotericina B, se determinó en pacientes oncológicos con neutropenia febril y en pacientes con trasplante de médula ósea que recibieron cada uno perfusiones de 1 hora de 1 - 7,5 mg/kg/día de amfotericina B liposomal durante 3 a 20 días. El perfil farmacocinético de la amfotericina B liposomal difiere significativamente del descrito en la literatura para las formas farmacéuticas de amfotericina B convencional: Tanto la concentración plasmática ($C_{\text{máx}}$) como la exposición (AUC_{0-24}) fueron mayores tras la administración de amfotericina B liposomal que tras la administración de amfotericina B convencional. Los parámetros farmacocinéticos de la amfotericina B liposomal tras la administración de la primera y la última dosis (media \pm desviación estándar) se situaron dentro de los siguientes intervalos:

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

Los valores farmacocinéticos mínimos y máximos no se han determinado necesariamente en relación con las dosis mínimas y máximas respectivas. Tras la administración de amfotericina B liposomal, se alcanzó rápidamente (normalmente tras 4 días de tratamiento) el estado de equilibrio establecido (estado estacionario).

La farmacocinética de la amfotericina B liposomal tras la administración de la primera dosis no parece lineal, lo que significa que las concentraciones séricas de amfotericina B liposomal son desproporcionadas al aumento de la dosis. Se cree que esta relación dosis-respuesta no proporcional se debe a la saturación del aclaramiento reticuloendotelial de amfotericina B liposomal. No hubo acumulación significativa del fármaco en plasma tras la administración repetida de 1 a 7,5 mg/kg/día. El volumen de distribución en el día 1 y en estado estacionario sugiere que la amfotericina B liposomal se distribuye ampliamente a los tejidos. La semivida terminal ($t_{1/2\beta}$) de la amfotericina B liposomal tras dosis repetidas fue de

aproximadamente 7 horas. Los valores se midieron en un intervalo de seis a diez horas. No se ha estudiado la excreción de amfotericina B liposomal. Se desconocen las vías metabólicas de la amfotericina B y la amfotericina B liposomal.

Basándose en el tamaño del liposoma, se supone que la amfotericina B liposomal no sufre filtración glomerular ni se excreta por vía renal, evitando así la interacción de la amfotericina B con las células de los túbulos distales y reduciendo el riesgo de nefrotoxicidad observado con las formas farmacéuticas de amfotericina B convencional.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado explícitamente el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la amfotericina B liposomal. Basándose en los datos disponibles, puede asumirse que no es necesario ajustar la dosis en pacientes sometidos a procedimientos de hemodiálisis o hemofiltración. Sin embargo, si es posible, Amfotericina B liposomal no debe administrarse durante el procedimiento.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad subcrónica realizados en perros (un mes), conejos (un mes) y ratas (tres meses) a dosis iguales o, en algunas especies, inferiores a las dosis terapéuticas clínicas de 1 a 3 mg/kg/día, la toxicidad de la amfotericina B liposomal se dirigió hacia el hígado y los riñones, que también son órganos diana de la toxicidad de la amfotericina B.

Se ha demostrado que la amfotericina B liposomal no es mutagénica en sistemas bacterianos y de mamíferos.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con amfotericina B liposomal.
No se observaron efectos adversos sobre el rendimiento reproductivo de machos o hembras en ratas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfatidilcolina hidrogenada de soja
Colesterol
Diestearoil fosfatidil glicerol
Todo-*rac*- α -tocoferol
Sacarosa
Succinato de sodio hexahidrato
Hidróxido de sodio (E524) (para ajuste del pH)
Ácido clorhídrico concentrado (37%) (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Amfotericina B liposomal Tillomed es incompatible con soluciones salinas y no debe mezclarse con otros medicamentos o electrolitos.

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

5 años

Periodo de validez tras la reconstitución/dilución

Dado que Amfotericina B liposomal Tillomed no contiene ningún agente bacteriostático, desde un punto de vista microbiológico, el medicamento reconstituido o diluido debe utilizarse inmediatamente.

Los tiempos y condiciones de almacenamiento antes de la administración son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a 2-8 °C, a menos que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

No obstante, se han demostrado los siguientes datos de estabilidad química y física durante el uso de Amfotericina B liposomal Tillomed :

Periodo de validez tras la reconstitución

Viales de vidrio durante 48 horas a 25 ± 2 °C expuestos a la luz ambiente.

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

No congelar.

NO ALMACENAR viales parcialmente usados para uso futuro del paciente.

Periodo de validez tras dilución con solución inyectable de dextrosa

Bolsa de perfusión de PVC: 25 ± 2 °C o 2 – 8 °C. No congelar.

Véanse las recomendaciones en la tabla siguiente:

Diluyente	Concentración	Concentración de Amfotericina B mg/ml	Duración máxima de almacenamiento a 2-8 °C	Duración máxima de almacenamiento a 25±2 °C
Dextrosa 50 mg/ml (5 %) solución para perfusión	1:2	2,0	7 días	72 horas
	1:8	0,5	7 días	72 horas
	1:20	0,2	4 días	24 horas
Dextrosa 100 mg/ml (10 %) solución para perfusión	1:2	2,0	48 horas	72 horas
Dextrosa 200 mg/ml (20 %) solución para perfusión	1:2	2,0	48 horas	72 horas

Bolsas de perfusión de poliolefina: 25 ± 2 °C o 2 – 8 °C. No congelar.

Véanse las recomendaciones en la tabla siguiente:

Diluyente	Concentración	Concentración de Amfotericina B mg/ml	Duración máxima de almacenamiento a 2 – 8 °C	Duración máxima de almacenamiento a 25 ± 2 °C
Dextrosa 50 mg/ml (5 %)	1:2	2,0	7 días	24 horas
	1:8	0,5	7 días	24 horas

Diluyente	Concentración	Concentración de Amfotericina B mg/ml	Duración máxima de almacenamiento a 2 – 8 °C	Duración máxima de almacenamiento a 25 ± 2 °C
solución para perfusión	1:20	0,2	7 días	24 horas
Dextrosa 100 mg/ml (10 %) solución para perfusión	1:2	2,0	48 horas	
	1:20	0,2	48 horas	
Dextrosa 200 mg/ml (20 %) solución para perfusión	1:2	2,0	48 horas	

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución del medicamento, véase la sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Amfotericina B liposomal Tillomed se presenta en viales estériles de vidrio transparente de tipo I de 20 ml. El cierre consiste en un tapón de goma de bromobutilo recubierto de omniflex 3G de color gris oscuro y un precinto flip off de anillo de aluminio provisto de un tapón extraíble de plástico sin relieve de color azul. Los viales desechables están disponibles en cajas de cartón con filtros de 5 micras.

Tamaños de envases:

1 vial con 1 filtro y 10 viales con 10 filtros.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Lea atentamente toda esta sección antes de iniciar la preparación.

Debido a sus propiedades farmacocinéticas únicas, el producto no es equivalente a las formulaciones no liposomales de amfotericina B.

Debe evitarse mezclar estos productos, ya que sus dosis varían.

Amfotericina B liposomal Tillomed debe reconstituirse con agua estéril para inyectables (sin agentes antibacterianos) y diluirse en solución de glucosa 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) o 200 mg/ml (20 %) solo para perfusión.

Amfotericina B liposomal Tillomed no es compatible con solución de cloruro sódico; nunca disolver o diluir con solución de cloruro sódico ni administrar a través de una vía intravenosa, previamente utilizada para cloruro sódico, a menos que ésta haya sido previamente enjuagada con una solución de glucosa 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) o 200 mg/ml (20 %) para perfusión. Si esto no es factible, Amfotericina B

liposomal Tillomed debe administrarse a través de una línea separada. Amfotericina B liposomal Tillomed NO debe mezclarse con otros medicamentos ni electrolitos. Utilice una técnica aséptica durante todos los pasos de trabajo, ya que ni Amfotericina B liposomal Tillomed ni las soluciones especificadas para disolver y diluir contienen conservantes.

Tras la reconstitución, pH (entre 5,0 y 6,0) y osmolalidad (entre 200 mOsmol/kg y 400 mOsmol/kg).

La dispersión para perfusión Amfotericina B liposomal Tillomed lista para su uso se prepara del siguiente modo:

1. Añadir 12 ml de agua estéril para inyectables en cada vial de Amfotericina B liposomal Tillomed para obtener una solución que contenga (volumen total 12,5 ml) 4 mg/ ml de amfotericina B.
2. INMEDIATAMENTE después de añadir el agua, AGITAR EL VIAL(ES) DE FORMA VIGOROSA DURANTE AL MENOS 30 SEGUNDOS para dispersar completamente el Amfotericina B liposomal Tillomed. Tras la reconstitución con agua para inyectables, el concentrado es una dispersión translúcida de color amarillo. Inspeccionar visualmente el vial en busca de partículas y agitarlo hasta conseguir una dispersión completa, pero no más de 120 segundos. La dispersión no debe utilizarse si hay signos de precipitación de partículas.
3. Calcular la cantidad de Amfotericina B liposomal Tillomed reconstituido (concentración 4 mg/ml) para su dilución posterior (véase la Tabla 4).
4. La dispersión para perfusión lista para usar se obtiene diluyendo Amfotericina B liposomal Tillomed reconstituido con 1-19 volúmenes de solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) o 200 mg/ml (20 %).
Por lo tanto, la concentración final se encuentra en el intervalo recomendado de 2,0 - 0,2 mg/ml de amfotericina B como Amfotericina B liposomal Tillomed (ver la Tabla 4).
5. Retirar el volumen deseado de Amfotericina B liposomal Tillomed reconstituido en una jeringa estéril y transferirlo a un recipiente estéril con la cantidad necesaria de solución de glucosa 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) o 200 mg/ml (20 %) para perfusión utilizando el filtro de 5 µm suministrado.

Se puede utilizar un filtro de membrana integrado para la perfusión intravenosa de Amfotericina B liposomal Tillomed. Sin embargo, el diámetro medio de los poros del filtro debe ser de al menos 1,0 µm.

Tabla 4: Ejemplo de preparación de Amfotericina B liposomal Tillomed dispersión para perfusión a una dosis de 3 mg/kg/día en solución para perfusión de glucosa 50 mg/ml (5 %).

Peso corporal (kg)	Número de viales necesarios	Cantidad de amfotericina B liposomal (mg) a retirar para su disolución posterior	Volumen de amfotericina B liposomal reconstituido (ml)*	Para preparar una concentración de 0,2 mg/ml (dilución 1 en 20)	Para prepare una concentración de 2,0 mg/ml (dilución 1 en 2)

Peso corporal (kg)	Número de viales necesarios	Cantidad de amfotericina B liposomal (mg) a retirar para su disolución posterior	Volumen de amfotericina B liposomal reconstituido (ml)*	Para preparar una concentración de 0,2 mg/ml (dilución 1 en 20)		Para prepare una concentración de 2,0 mg/ml (dilución 1 en 2)	
				Volumen necesario de glucosa 50 mg/ml (5 %) (ml)	Volumen total (ml; amfotericina B liposomal más glucosa 50 mg/ml (5 %))	Volumen necesario de glucosa 50 mg/ml (5 %) (ml)	Volumen total (ml; amfotericina B liposomal más glucosa 50 mg/ml (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 Amfotericina B liposomal Tillomed (50 mg) se reconstituye con 12 ml de agua para inyectables para obtener una concentración de 4 mg/ml de amfotericina B.

El medicamento es *de un solo uso y cualquier solución no utilizada debe desecharse*. No conservar los viales abiertos para uso futuro.

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

Tillomed Malta Limited
Tower Business Centre 2nd Floor
Tower Street Swatar, Birkirkara
BKR 4013. Malta

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.802

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

Noviembre 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2025

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