

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 mg de amfotericina B como sustancia activa, encapsulada en liposomas. Tras la reconstitución, la concentración de amfotericina B es de 4 mg/ml.

Excipientes con efecto conocido:

Cada vial contiene 213 mg de fosfatidilcolina de soja hidrogenada.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para dispersión para perfusión

Polvo liofilizado de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Este medicamento está indicado en adultos y pacientes pediátricos de 1 año en adelante para:

- Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas graves y/o profundas.
- Tratamiento empírico de las infecciones fúngicas presuntas en pacientes neutropénicos febriles, en los que la fiebre no ha respondido a los antibióticos de amplio espectro y las pruebas pertinentes no han permitido determinar una causa bacteriana o viral.

Las infecciones tratadas eficazmente con amfotericina B liposomal incluyen: candidiasis diseminada, aspergilosis, mucormicosis, meningitis criptocócica y leishmaniasis visceral. Este medicamento también puede ser eficaz en el tratamiento de la coccidioidomicosis y la histoplasmosis.

Este medicamento no debe utilizarse para tratar infecciones fúngicas comunes sin síntomas clínicos, diagnosticadas únicamente a partir de pruebas cutáneas positivas o estudios serológicos.

Deben tenerse en cuenta las recomendaciones nacionales e internacionales sobre el uso adecuado de medicamentos antiinfecciosos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos

A continuación se presenta la dosis recomendada de este medicamento para diversas indicaciones.

No equivalencia de las preparaciones de amfotericina

Las diferentes formulaciones de amfotericina —deoxicolato sódico, liposomal y complejo lipídico— no son equivalentes entre sí en cuanto a farmacodinámica, farmacocinética o posología, por lo que los productos no pueden utilizarse indistintamente.

Tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas graves y/o profundas

El tratamiento generalmente comienza con una dosis diaria de 3.0 mg/kg de peso, y se puede incrementar paulatinamente a 5.0 mg/kg durante un mínimo de 14 días. La dosis debe ajustarse de manera individual para cada paciente.

Mucormicosis:

En caso de infección sospechada o confirmada, se debe iniciar el tratamiento con una dosis de 5 a 10 mg/kg de peso corporal, una vez al día. Los pacientes con afectación cerebral o que se hayan sometido a un trasplante de órgano deben recibir una dosis de 10 mg/kg de peso corporal, una vez al día. Debe evitarse el aumento gradual de la dosis. La duración del tratamiento debe determinarse de forma individualizada. En la práctica clínica se suelen utilizar ciclos de tratamiento de hasta 56 días; pueden ser necesarios periodos de tratamiento más largos en caso de infecciones profundas o de ciclos prolongados de quimioterapia o neutropenia. En ensayos clínicos y en la práctica se han utilizado dosis superiores a 5 mg/kg de peso corporal, hasta 10 mg/kg. Sin embargo, los datos sobre la seguridad y la eficacia de la amfotericina B liposomal a estas dosis más altas en el tratamiento de la mucormicosis son limitados.

Por lo tanto, la relación beneficio-riesgo debe evaluarse de forma individual para cada paciente a fin de determinar si los posibles beneficios del tratamiento superan el mayor riesgo conocido de toxicidad asociado a dosis más altas de amfotericina B liposomal (ver sección 4.4).

Meningitis criptocócica

Tratamiento de inducción a dosis altas (14 días) en pacientes infectados por el VIH:

- el día 1, una dosis única de 10 mg/kg de amfotericina B liposomal, en combinación con 100 mg/kg/día de flucitosina y 1200 mg/día de fluconazol;
- durante los siguientes 14 días, continuar el tratamiento con 100 mg/kg de flucitosina y 1200 mg de fluconazol administrados una vez al día.

Tratamiento de mantenimiento

- Tras el periodo de inducción de 2 semanas, los pacientes deben recibir 800 mg de fluconazol al día durante 8 semanas, seguidos
- tras 8 semanas, de 200 mg de fluconazol al día, a criterio del médico responsable del tratamiento.

Leishmaniasis visceral

Pacientes inmunocompetentes: dosis de 3 mg/kg una vez al día en los días 1-5, 14 y 21.

Pacientes inmunocomprometidos: dosis de 4 mg/kg una vez al día en los días 1-5, 10, 17, 24, 31 y 38.

Tratamiento empírico de la fiebre en pacientes con neutropenia

El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 3 mg/kg una vez al día durante 10 a 14 días o hasta que desaparezca la neutropenia.

Pacientes de edad avanzada:

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

Insuficiencia renal:

En estudios clínicos, amfotericina B liposomal ha sido administrado a pacientes con insuficiencia renal preexistente, a dosis de entre 1 y 5 mg/kg/día, sin que se necesitara ajuste en la dosis ni en la frecuencia de administración (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática:

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

Población pediátrica:

La dosis se calcula de forma similar a la de los adultos, en función del peso corporal.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de la amfotericina B liposomal en niños menores de 1 mes.

No hay datos disponibles.

Forma de administración

Este medicamento se debe administrar por perfusión intravenosa durante un periodo comprendido entre 30 y 60 minutos. Si la dosis supera los 5 mg/kg de peso corporal al día, se recomienda una perfusión intravenosa de 2 horas de duración (véase la sección 4.4). La concentración recomendada de anfotericina B para la perfusión intravenosa oscila entre 0,20 mg/ml y 2,00 mg/ml.

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo, cacahuete o soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1, a menos que, en opinión de su médico, su vida se encuentre en peligro y este medicamento sea la única opción viable de tratamiento.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Anafilaxis y reacciones anafilactoides

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

Reacciones relacionadas con la perfusión

Pueden producirse otras reacciones graves relacionadas con la perfusión durante la administración de los productos que contienen anfotericina B, incluido anfotericina B 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.

Toxicidad renal

Se ha demostrado que anfotericina B 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 anfotericina 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 este medicamento. 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).

Toxicidad pulmonar

Se ha comunicado toxicidad pulmonar aguda en pacientes tratados con amfotericina 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.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por vial; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos sobre interacciones. Sin embargo, se sabe que los fármacos siguientes interaccionan con amfotericina B y pueden hacerlo con amfotericina B 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, amfotericina B 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 amfotericina B 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 amfotericina B liposomal puede potenciar la toxicidad digitálica.

Relajantes musculares:

La hipopotasemia inducida por amfotericina B liposomal puede potenciar los efectos de los relajantes musculares (p. ej.: tubocurarina).

Antifúngicos:

El uso combinado con flucitosina 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

No se ha establecido la seguridad de amfotericina B liposomal en mujeres embarazadas. Amfotericina B 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 amfotericina B liposomal en el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si amfotericina B 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 amfotericina B liposomal para la madre.

Fertilidad

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

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 amfotericina B 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.

Resumen de reacciones adversas

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. 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 renales y urinarios

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

Frecuencia no conocida: fallo renal, insuficiencia renal.

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 generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: escalofríos, fiebre.

Frecuentes: dolor de pecho.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Reacciones relacionadas con la perfusión

Fiebre y escalofríos son las reacciones adversas relacionadas con la perfusión más frecuentemente esperadas durante la administración de Amfotericina B 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 la administración de una dosis de prueba. 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 amfotericina B 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 (ABLC).

Según los datos de ensayos clínicos aleatorizados y controlados, en los que se comparó amfotericina B 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 amfotericina B liposomal que las de los pacientes tratados con amfotericina B convencional.

Efectos renales

La mayoría de los pacientes que reciben la amfotericina B convencional por vía intravenosa presentan signos de nefrotoxicidad. 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.

Interferencias en las determinaciones de fosfato sérico

Pueden producirse falsos positivos en los niveles de fosfato si se analizan muestras de pacientes tratados con amfotericina B liposomal utilizando el reactivo PHOSm (por ejemplo, el utilizado en los sistemas Beckman Coulter, incluido el analizador Synchron LX20). Se trata de un método utilizado para la determinación cuantitativa del fósforo inorgánico en suero, plasma u orina humanos.

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.

4.9 Sobredosis

No se ha definido la toxicidad aguda de amfotericina B 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 amfotericina B liposomal.

Población pediátrica

No se dispone de información adicional sobre la sobredosis en grupos específicos de pacientes.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Amfotericina B es un antifúngico poliénico macrocíclico 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 celular de los hongos. 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:

La amfotericina B, el componente antifúngico de la amfotericina B liposomal, muestra una fuerte actividad *in vitro* frente a numerosas especies de hongos. Antes de iniciar el tratamiento, deben recogerse muestras para realizar pruebas microbiológicas y otras pruebas de laboratorio adecuadas (serológicas, histopatológicas) con el fin de determinar la sensibilidad de los organismos patógenos. El tratamiento puede iniciarse antes de que se obtengan los resultados de los cultivos y otras pruebas de laboratorio, pero una vez que estos estén disponibles, el tratamiento antimicrobiano debe ajustarse adecuadamente.

Se ha demostrado que la amfotericina B en liposomas es eficaz en modelos animales de leishmaniasis visceral (causada por *Leishmania infantum* y *Leishmania donovani*). En ratones infectados con *Leishmania infantum* y tratados con amfotericina B liposomal a 3 mg/kg en 3-7 dosis, todos los regímenes de dosificación de amfotericina B liposomal curaron a los ratones más rápidamente que el estibogluconato sódico, y no se observó 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.

La susceptibilidad de ciertas cepas puede variar en función de la ubicación geográfica y puede cambiar con el tiempo, lo que hace que la información local sobre la susceptibilidad sea importante, especialmente durante el tratamiento de infecciones graves.

Puntos de corte de las pruebas de sensibilidad

Los criterios interpretativos de CMI (concentración mínima inhibitoria) para las pruebas de sensibilidad han sido establecidos por el *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST) para amfotericina B y se enumeran en el siguiente enlace:

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 ha sido confirmada por numerosos estudios clínicos en el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas, el tratamiento empírico en pacientes con neutropenia de origen desconocido y el tratamiento de la leishmaniasis visceral. Estos estudios incluyeron ensayos comparativos aleatorizados de amfotericina B liposomal frente a amfotericina B convencional en infecciones confirmadas por *Aspergillus* y *Candida*. La eficacia de ambos medicamentos fue equivalente. Tanto en adultos como en niños con fiebre neutropénica de sospecha de origen fúngico, los resultados de ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego mostraron que la amfotericina B liposomal administrada a 3 mg/kg de peso corporal al día fue tan eficaz como la amfotericina B convencional. La eficacia de la amfotericina B liposomal en el tratamiento de la leishmaniasis visceral se ha confirmado de forma inequívoca en una amplia población de pacientes, tanto con función inmunitaria normal como con trastornos inmunitarios.

Infecciones fúngicas filamentosas invasivas (IFFI), incluidas las cepas de *Aspergillus spp.*

La eficacia de la amfotericina B liposomal se ha demostrado en ensayos clínicos amplios, prospectivos, aleatorizados y multicéntricos como tratamiento de primera línea en pacientes inmunodeprimidos, principalmente adultos y niños (mayores de 30 días) con neutropenia e IFFI confirmada o probable (estudio AmBiLoad). Se realizó un seguimiento de los pacientes durante 12 semanas. Se comparó la dosis estándar de 3 mg/kg de peso corporal/día (N = 107) con una dosis de carga de 10 mg/kg de peso corporal/día (N = 94) administrada durante 14 días de tratamiento. En el análisis por intención de tratar modificado, se observaron tasas de respuesta global favorables en el 50 % de los pacientes del grupo de dosis estándar y en el 46 % del grupo de dosis de carga. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas. El tiempo medio hasta la resolución de la fiebre fue similar en los grupos de dosis estándar y de dosis de carga (6 y 5 días, respectivamente). Doce semanas después de la primera dosis, la supervivencia fue del 72 % en el grupo de dosis estándar y del 59 % en el grupo de dosis de carga; esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

Candidiasis invasiva

En un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multinacional y de no inferioridad realizado en adultos y niños, la amfotericina B liposomal (3 mg/kg de peso corporal/día) fue tan eficaz como la micafungina [100 mg/día (peso corporal >40 kg) o 2 mg/kg de peso corporal/día (peso corporal ≤40 kg)] como tratamiento de primera línea para la candidiasis y la candidiasis invasiva. La amfotericina B liposomal y la micafungina se administraron durante una media de 15 días. Las tasas de respuesta global favorables fueron del 89,5 % (170/190) en el grupo de la amfotericina B liposomal y del 89,6 % (181/202) en el grupo de la micafungina (análisis por protocolo) (Kuse et al., Lancet 2007;369:1519-27). El estudio realizado en un subgrupo de pacientes pediátricos, incluidos los recién nacidos y los prematuros, mostró una respuesta numéricamente mayor en el grupo tratado con amfotericina B liposomal en todos los grupos de edad pediátrica, excepto en los recién nacidos prematuros. Las tasas de respuesta global favorables fueron del 88,1 % (37/42) para la amfotericina B liposomal y del 85,4 % (35/41) para la micafungina (análisis por protocolo) (Queiroz-Telles et al., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9): 1-7).

Mucormicosis invasiva

No existen ensayos clínicos aleatorizados a gran escala sobre el uso de la amfotericina B liposomal en la mucormicosis. En un estudio piloto con 20 pacientes se comparó la amfotericina B liposomal administrada en monoterapia con la amfotericina B liposomal administrada junto con deferasirox. Los beneficios generales (supervivencia, estabilización clínica, mejora radiológica) a los 30 y 90 días fueron de 6/9 (67 %) y 5/9 (56 %) en el grupo que recibió amfotericina B liposomal sola (dosis media de 8 mg/kg de peso corporal/día), en comparación con la amfotericina B liposomal con deferasirox [2/11 (18 %) en los días 30 y 90]. En un estudio retrospectivo que abarcó más de 15 años, se evaluó a 59 pacientes con enfermedades hematológicas y mucormicosis (zigomicosis) confirmada o probable. El tratamiento tuvo éxito en 18 pacientes (37 %): nueve de los 39 pacientes que recibieron amfotericina B convencional (23 %) y siete de los 12 pacientes que recibieron amfotericina B liposomal (58 %) respondieron al tratamiento (Pagano et al., Haematologica. 2004;89(2):207-14). Un estudio piloto prospectivo que utilizó amfotericina B liposomal en dosis altas y cirugía (realizada en el 71 % de los pacientes) se asoció con una tasa de respuesta global del 36 % en la semana 4 y del 45 % en la semana 12, y una duplicación de la creatinina en el 40 % de los pacientes (transitoria en el 63 %) (Lanternier F et al., J Antimicrob Chemother 2015; 70: 3116–3123).

Meningitis criptocócica en pacientes infectados por el VIH

El estudio AMBITION

Este estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico de fase III evaluó un tratamiento único con una dosis alta de amfotericina B liposomal en comparación con un grupo de control (un régimen terapéutico de 7 días basado en amfotericina B desoxicolato) para el tratamiento de la meningitis criptocócica asociada al VIH. El estudio incluyó y aleatorizó a 844 pacientes infectados por el VIH que habían sufrido un primer episodio de meningitis criptocócica, diagnosticada mediante una tinción con tinta china positiva o una prueba de antígeno de criptococosis (ensayo de flujo lateral CrAg) a partir de una muestra de líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir una dosis única (10 mg/kg) de amfotericina B liposomal más flucitosina (100 mg/kg/día) y fluconazol (1200 mg/día) durante 14 días o de amfotericina B desoxicolato (1 mg/kg/día) y flucitosina (100 mg/kg/día) durante 7 días, seguido de fluconazol (1200 mg/día) del día 8 al 14. Tras un periodo inicial de 2 semanas, todos los pacientes recibieron 800 mg diarios de fluconazol durante 8 semanas, seguidos de 200 mg diarios a partir de entonces. El tratamiento antiviral se inició, se reanudó o se cambió a un nuevo fármaco antiviral entre las semanas 4 y 6, y se seleccionó de acuerdo con las directrices locales.

El análisis primario se llevó a cabo en la población por intención de tratar (n = 814), que incluía a todos los pacientes aleatorizados que no cumplían los criterios de abandono tardío. El criterio de valoración principal fue la mortalidad por cualquier causa a las 10 semanas tras la aleatorización; el estudio se diseñó para demostrar la no inferioridad con un margen de 10 puntos. A las 10 semanas, se notificó la muerte de 101 pacientes (24,8 %; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 20,7 a 29,3) en el grupo de amfotericina B liposomal y en 117 pacientes (28,7 %; IC del 95 %: 24,4 a 33,4) en el grupo de control (diferencia, -3,9 puntos porcentuales); el límite superior del IC del 95 % unilateral fue de 1,2 puntos porcentuales (dentro

del límite de no inferioridad; $p < 0,001$ para la no inferioridad). La eliminación fúngica del LCR fue de $-0,40 \log_{10}$ unidades formadoras de colonias [UFC] por mililitro al día en el grupo de amfotericina B liposomal y de $-0,42 \log_{10}$ UFC por mililitro al día en el grupo de control.

El perfil de seguridad observado en esta población fue coherente con el perfil de seguridad general de la amfotericina B liposomal.

Este estudio se llevó a cabo en una población africana.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El perfil farmacocinético de amfotericina B 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 amfotericina B liposomal durante un período de entre 3 y 20 días. Amfotericina B 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 una mayor exposición (AUC_{0-24}) tras la administración de amfotericina B liposomal en comparación con amfotericina B convencional.

Absorción

Los valores de los parámetros farmacocinéticos de amfotericina B liposomal (media $\pm$ desviación estándar), después de la primera y última dosis, se encuentran dentro de los siguientes rangos:

$C_{\max}$:	7,3 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 3,8$) a 83,7 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 43,0$)
$T_{1/2}$:	6,3 h ($\pm 2,0$) a 10,7 h ($\pm 6,4$)
AUC_{0-24}	27 $\mu\text{g.h/ml}$ (± 14) a 555 $\mu\text{g.h/ml}$ (± 311)
Aclaramiento (Cl)	11 ml/h/kg (± 6) a 51 ml/h/kg (± 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 amfotericina B liposomal el estado de equilibrio se alcanzó rápidamente (generalmente dentro de los cuatro primeros días de dosificación).

Distribución

Tras la primera dosis, la farmacocinética muestra un patrón no lineal, lo que significa que la concentración sérica de amfotericina B es superior a la que cabría esperar en función de la dosis administrada. Se considera que esta respuesta desproporcionada a la dosis se debe a la saturación del sistema fagocítico mononuclear por la amfotericina B. Con la administración repetida de dosis comprendidas entre 1 y 7,5 mg/kg de peso corporal al día, no se observó una acumulación significativa del fármaco en plasma. El volumen de distribución el primer día y en estado estacionario indica una amplia distribución de la amfotericina B en los tejidos.

Eliminación

Después de la administración repetida de amfotericina B liposomal la vida media de eliminación terminal ($t_{1/2\beta}$) para amfotericina B liposomal fue de aproximadamente 7 horas. La excreción de amfotericina B liposomal no ha sido estudiada. Los mecanismos metabólicos de amfotericina B y amfotericina B liposomal no son conocidos. Debido al tamaño de los liposomas, no hay filtración glomerular ni eliminación renal de amfotericina B 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

No se han realizado estudios formales para evaluar el impacto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de la amfotericina B liposomal. Los datos disponibles sugieren que no es necesario ajustar la dosis en pacientes sometidos a hemodiálisis o procedimientos de filtración. No obstante, se recomienda evitar la administración de amfotericina B liposomal durante estos procedimientos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios de toxicidad subcrónica realizados en perros (1mes), conejos (1 mes) y ratas (3 meses) que recibieron dosis terapéuticas, así como en otras especies que recibieron dosis comprendidas entre 1 y 3 mg/kg de peso corporal al día de amfotericina B liposomal, se observaron nefrotoxicidad, hepatotoxicidad y trombocitopenia. Estos son efectos tóxicos conocidos de la amfotericina B.

Amfotericina B liposomal no mostró efectos mutagénicos en bacterias ni en células de mamífero.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con amfotericina B liposomal.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC)
Colesterol
Diestearoil fosfatidil glicerol (DSPG)
Todo-rac-alfa-tocoferol
Sacarosa
Succinato de sodio hexahidratado.
Ácido clorhídrico concentrado (E507) (para ajuste de pH)
Hidróxido de sodio (E524) (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años.

Periodo de validez tras la reconstitución

Desde un punto de vista microbiológico, dado que el producto no contiene conservantes, amfotericina B liposomal debe utilizarse inmediatamente después de su reconstitución en agua o de su dilución en solución de glucosa.

La persona encargada de administrar el medicamento es responsable de las condiciones y la duración de su conservación tras su apertura y antes de su administración al paciente.

Periodo de validez tras la reconstitución del medicamento en agua para preparaciones inyectables

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 °C - 8°C, a menos que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

Cuando la reconstitución y la dilución se realicen en condiciones asépticas controladas y validadas, se podrá utilizar lo siguiente para determinar los plazos de uso.

Se ha demostrado la estabilidad física y química durante el almacenamiento

- Viales de vidrio: 24 horas a $25 \pm 2^\circ\text{C}$ o hasta 7 días a 2°C - 8°C .
- Jeringuillas de polipropileno: hasta 7 días a 2°C - 8°C .

No

conservar los viales parcialmente utilizados para usos posteriores.

Periodo de validez tras la dilución con glucosa

Almacenamiento en bolsas de infusión de PVC o POE (poliolefina), según los datos que figuran en la tabla siguiente.

Diluyente	Ratio de dilución	Concentración de amfotericina B mg/ml	Periodo de validez a 2 - 8°C	Periodo de validez a $25 \pm 2^\circ\text{C}$
Glucosa al 5% (D5W)	1 en 2	2.0	7 días	72 horas
	1 en 8	0.5	7 días	72 horas
	1 en 20	0.2	7 días	72 horas
Glucosa al 10% (D10W)	1 en 2	2.0	48 horas	72 horas
Glucosa al 20% (D10W)	1 en 2	2.0	48 horas	72 horas

Conservar en bolsas de infusión de PVC o POE (poliolefina) a una temperatura de $25 \pm 2^\circ\text{C}$ o entre 2°C y 8°C . No congelar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Amfotericina B liposomal Hikma polvo para concentrado para dispersión para perfusión

Conservar por debajo de 25°C . Conservar en el envase original.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio incoloro de borosilicato, tipo I, con capacidad de 20 ml. El cierre consiste en tapones de bromobutilo sellados con un anillo de aluminio, provisto a su vez de tapón plástico. Dentro de la caja de cartón hay: 1 vial de amfotericina B liposomal + 1 filtro de membrana Acrodisc en un blíster, o 10 viales de amfotericina B liposomal + 10 filtros de membrana Acrodisc en blísters.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

LEER ESTA SECCION DETENIDAMENTE ANTES DE INICIAR LA RECONSTITUCION

Amfotericina B liposomal NO es intercambiable por otros medicamentos que contengan amfotericina B.

Solo el personal debidamente formado debe preparar la solución de amfotericina B liposomal Hikma.

La solución de Amfotericina B liposomal se debe preparar utilizando agua estéril para preparaciones inyectables (sin un agente bacteriostático) y diluirse únicamente en solución de glucosa (5%, 10%, ó 20%) 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 partículas de amfotericina B liposomal.

Debido a su INCOMPATIBILIDAD, no se puede reconstituir ni diluir este medicamento 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 para perfusión. Si esto no es factible, este medicamento se tiene que administrar por una vía diferente.

NO mezclar amfotericina B liposomal con otros medicamentos o electrolitos.

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

El medicamento debe someterse a una inspección visual antes de su uso (también tras su dilución).

Preparación de la solución conteniendo 50 mg de amfotericina B

- 1.- Añadir 12 ml de agua estéril para preparaciones inyectables a cada vial de amfotericina B 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 obtener una suspensión de amfotericina B liposomal. Compruebe la presencia de partículas sólidas y continúe agitando hasta obtener una suspensión homogénea. No utilizar si se advierte alguna precipitación de materia extraña.
- 3.- Calcular el volumen de la suspensión de amfotericina B liposomal (4 mg/ml) para su dilución posterior (ver la tabla siguiente).
- 4.- La dispersión para perfusión se obtiene mediante dilución de amfotericina B liposomal reconstituido con una cantidad de 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 liposomal (ver la tabla siguiente).
- 5.- Retirar en una jeringa estéril el volumen calculado de amfotericina B liposomal reconstituido. Utilizando el filtro de 5 micras proporcionado, transferir el preparado en un recipiente estéril con la cantidad correcta de solución de glucosa (5%, 10%, ó 20%) para perfusión.

Para la perfusión intravenosa de amfotericina B liposomal, se puede utilizar un filtro de membrana proporcionado con este envase. 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 amfoterici na B	Volumen de amfoterici na B	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)

		liposomal (mg) a retirar para su dilución posterior	liposomal reconstituido (ml)*	Volumen necesario de glucosa 5% (ml)	Volumen en total (ml; amfotericina B liposomal más glucosa 5%)	Volumen en necesario de glucosa 5% (ml)	Volumen en total (ml; Amfotericina B 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 amfotericina B liposomal (50 mg) se reconstituye con 12 ml de Agua para preparaciones inyectables para proporcionar una concentración de 4 mg/ml de amfotericina B.

Los viales parcialmente utilizados nunca deben guardarse para su reutilización futura.

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

Hikma Farmaceutica (Portugal) S.A.
Estrada do Rio da Mó, 8, 8A y 8B
Fervença
2075-906 Terrugem SNT
Portugal

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

91.502

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

Julio 2026

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2026

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/>