PROLIVAC B 50

ANFOTERICINA B 50 mg

Venta Bajo Receta Simple Archivada Polvo Liofilizado

Industria Paraguaya V.A.: IV

FORMULA:

Cada frasco ampolla contiene:

Anfotericina B...................................................................................................50 mg.

Excipientes ....................................................................................................... c.s.p.

ACCION TERAPEUTICA:

Antimicótico.

MECANISMO DE ACCION Y DATOS FARMACOCINETICOS:

Microbiología: Anfotericina B muestra un alto orden de actividad in vitro contra muchas especies de hongos, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, especies de Cándida, Blastomyces dematidis, Rhodotorula, Cyptococcus neofomans, Sporothrix schenckii, Mucor mucedo, y Aspergillus fumigatus son todas inhibidas por concentraciones de Anfotericina B extendiéndose de 0,03 a 1,0 mcg/mL in vitro. Mientras Cándida albicans es generalmente susceptible a Anfotericina B, las especies no-albicans pueden ser menos susceptibles. Especies Pseudallescheria boydii y Fusarium son a menudo resistentes a Anfotericina B. El antibiótico no tiene efecto sobre bacterias, rickettsiae y virus.

Pruebas de susceptibilidad: Técnicas estandarizadas para probar la susceptibilidad para agentes antifúngicos no han sido establecidas, y los resultados de estudios de susceptibilidad no han sido correlacionados con resultados clínicos.

Propiedades Farmacodinámicas:

Anfotericina B es un fungistático o fungicida dependiendo de la concentración de fármaco que se consiga obtener en los fluidos corporales y la susceptibilidad de los hongos. Su mecanismo de acción se debe parcialmente a su unión a un esterol, ergosterol presente en la membrana de los hongos sensibles. Esto da como resultado una variación en la permeabilidad de la membrana que conlleva a la salida de componentes celulares. Las membranas celulares de los mamíferos también contienen esteroles, para el cual Anfotericina B presenta menor afinidad de unión que para esteroles, como colesterol, para el cual Anfotericina B presenta menor afinidad de unión que para el ergosterol. Se ha sugerido que los daños que Anfotericina B puede producir en células humanas o fúngicas podrían compartir mecanismos comunes.

Las interacciones con los hongos ocurren tanto dentro como fuera de los macrófagos y se supone que tienen lugar por medicación enzimática.

Propiedades Farmacocinéticas:

Cuando se administra por vía intravenosa se obtienen concentraciones plasmáticas máximas de 0,5 a 4 mcg/mL, la concentración plasmática promedio con dosis de mantenimiento de 400 a 600 mcg/kg tiende a ser de 500 ng/mL. La Anfotericina B se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y se distribuye en el organismo de manera amplia, pero solo se difunde al LCR en pequeñas cantidades. La semivida de eliminación plasmática es de 24 horas, aunque con administraciones a largo plazo la semivida de eliminación terminal aumenta a 15 días.

Se excretan pequeñas cantidades de Anfotericina B de forma inalterada por la orina y a ritmo lento. Se han encontrado restos de Anfotericina B en el suero y la orina varias semanas después de haber completado el tratamiento. La Anfotericina B no se elimina por hemodiálisis.

INDICACIONES TERAPEUTICAS:

Pacientes con infecciones fúngicas progresivas, potencialmente amenazantes para la vida: Aspergillus species, blastomicosis de Norte América, Cryptococcus species, cándida species, coccidioidomycosis, histoplasmosis, zygomicosis incluyendo mucormicosis debida a especies susceptibles del género Absidia, Mucor y Rhizopus, e infecciones debidas a especies susceptibles afines de Conidiobolus y Basidiobolus, y esporotricosis.

Anfotericina B puede ser útil en el tratamiento de leishmaniasis mucocutánea americana, aunque no es la droga de elección como terapia primaria. Tratamiento de la leishmaniasis visceral.

Tratamiento empírico de presunta micosis en pacientes febriles neutropénicos.

POSOLOGIA:

Precaución: Bajo ninguna circunstancia debería ser excedida una dosis diaria total de 1,5 mg/kg. Anfotericina B intravenosa deberá ser administrada por infusión lenta intravenosa. La infusión intravenosa debería ser dada en un período de aproximadamente 2 a 6 horas (dependiendo de la dosis) observando las precauciones usuales para terapia intravenosa. La concentración recomendada para infusión intravenosa es 0,1 mg/mL (1 mg/10 mL).

Ya que la tolerancia del paciente varía mucho, la dosificación de Anfotericina B debe ser individualizada y ajustada de acuerdo al estado clínico del paciente (ej. Sitio y severidad de la infección, agente etiológico, función cardio-renal, etc). La temperatura del paciente, pulso, respiración, y presión sanguínea deberían ser contados cada 30 minutos durante 2 a 4 horas.

En pacientes con función cardio-renal buena y una dosis de prueba bien tolerada, la terapia es iniciada usualmente con una dosis diaria de 0,3 mg/kg de peso corporal; en pacientes con función cardio-renal dañada o una severa reacción a la dosis de prueba la terapia debería ser iniciada con dosis más pequeñas (ej. 5 a 10 mg) pudiendo ser gradualmente aumentadas de 5 a 10 mg hasta una dosificación diaria final de 0,5 a 0,7 mg/kg.

Hay disponibles datos insuficientes para definir los requerimientos totales de dosificación y la duración del tratamiento necesario para erradicación de micosis especificas. La dosis óptima es desconocida. La dosificación total diaria puede extenderse encima de 1 mg/kg por día o encima de 1,5 mg/kg cuando es administrada en días alternados.

Esporotricosis: La terapia con Anfotericina B intravenosa para esporotricosis se ha extendido más de nueve semanas con una dosis total por encima de 25 g.

Aspergilosis: Arpergilosis ha sido tratada con Anfotericina B intravenosa por un período superior a once semanas con una dosis total por encima de 3,6 g.

Ficomicosis rinocerebral: Esta enfermedad fulminante ocurre generalmente en asociación con cetoácidosis diabética, es, por lo tanto, imperioso que el control diabético sea restablecido para que el tratamiento con Anfotericina B sea exitoso. En contraste, la ficomicosis pulmonar, que es más común en asociación con malignidades hematológicas, es a menudo un hallazgo incidental en autopsia. Una dosis acumulativa de por lo menos 3 g de Anfotericina B es recomendada para tratar ficomicosis rinocerebral. Si bien una dosis total de 3 a 4 g causará infrecuentemente deterioro renal duradero, éste sería un mínimo razonable donde hay evidencia clínica de invasión de tejidos profundos. Ya que la ficomicosis rinocerebral sigue rápidamente un curso fatal, la aproximación terapéutica debe ser necesariamente más agresiva que aquella usada en micosis menos graves.

Preparación de la solución:

Preparar una solución inicial de 5 mg/mL de Anfotericina B forzando rápidamente 10 mL de agua estéril para inyección USP sin agente bacteriostático directamente en el taco liofilizado, usando una aguja de diámetro 20 g y jeringa. Agitar el vial hasta que la solución coloidal sea clara. La solución de perfusión conteniendo 0,1 mg de Anfotericina B por mL se obtiene por dilución 1,50 de la solución anterior en solución de Dextrosa 5% para inyección USP de pH superior a 4,2. El pH de cada ampolla de la solución de Dextrosa para inyección debe ser controlado antes de su uso. Usualmente el pH de la solución de Dextrosa para inyección es superior a 4,2 sin embargo si el pH es inferior a 4,2 se debe agregar 1 o 2 mL de buffer a la solución de Dextrosa antes de ser usada.

El buffer recomendado tiene la siguiente composición:

Fosfato de sodio dibásico (anhidro).....................1,59 g

Fosfato de sodio monobásico (anhidro)...............0,96 g

Agua para inyección USP c.s.p............................100 mL

El buffer debe ser esterilizado antes de agregarlo a la solución de Dextrosa ya sea por filtración a través de un filtro retensivo de bacterias o una membrana, o por autoclavado durante 30 minutos a 121°C.

CONTRAINDICACIONES:

En aquellos pacientes que han mostrado hipersensibilidad a Anfotericina B o a cualquier otro componente en la formulación a menos que, en la opinión del médico, la condición que requiere tratamiento es amenazante para la vida y tratable sólo con terapia de Anfotericina B.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Anfotericina B es frecuentemente el único tratamiento efectivo disponible para enfermedad fúngica potencialmente amenazante para la vida. En cada caso, su posible beneficio de salvación de vida debe ser balanceado contra sus peligrosos efectos colaterales y adversos.

No dejar la medicación sin antes consultar al médico tratante quien puede recomendar disminuir la dosis en forma gradual antes de dejarla completamente. Esto ayudará a que los organismos tengan un tiempo de ajuste y se evitará un empeoramiento de la condición médica.

Asegúrese como es su reacción al medicamento antes de conducir, usar máquinas o realizar una actividad en la que necesite estar alerta.

Anfotericina B debería ser administrado intravenosamente bajo observación clínica cercana por personal adiestrado médicamente. Debería ser reservado para el tratamiento de pacientes con infecciones fúngicas progresivas, potencialmente amenazantes para la vida debida a organismos susceptibles. Reacciones agudas incluyendo fiebre, agitaciones de estremecimiento, hipotensión, anorexia, náuseas, vómitos, cefalea y taquipnea son comunes 1 a 3 horas después de comenzada una infusión intravenosa. Estas reacciones son usualmente más severas con las primeras pocas dosis de Anfotericina B y usualmente disminuyen con las subsiguientes. La infusión intravenosa rápida ha sido asociada con hipotensión, hipocalemia, arritmias, shock y deberá, por lo tanto ser evitada.

En caso de tener lugar una reacción anafiláctica severa, la infusión debe ser interrumpida de inmediato y el paciente no debe recibirla nuevamente.

Anfotericina B debería ser usada con cuidado en pacientes con función renal reducida, se recomienda monitorear frecuentemente la función renal.

Ya que han sido informadas reacciones pulmonares en pacientes a los que se les ha dado Anfotericina B durante o inmediatamente después de transfusiones de leucocitos, es conveniente separar temporalmente estas infusiones tan lejos como sea posible y monitorear la función pulmonar.

Se ha informado leucoencefalopatía siguiente al uso de Anfotericina B. Los informes escritos han sugerido que la irradiación total del cuerpo puede ser una predisposición.

Cada vez que la medicación es interrumpida por un período más largo que siete días, la terapia debería ser reanudada por el comienzo con el nivel de dosificación más bajo, p.e. 0,25 mg/kg de peso corporal, y aumentada gradualmente según lo indicado.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad. No se han realizado estudios de largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico. No ha habido tampoco estudios para determinar la mutagenicidad o si esta medicación afecta la fertilidad en machos o hembras.

Uso pediátrico:

La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos no han sido establecidos mediante estudios adecuados y bien controlados. Las infecciones fúngicas sistémicas han sido tratadas exitosamente en pacientes pediátricos sin informes de efectos colaterales inusuales. Cuando Anfotericina B para inyección es administrado a pacientes pediátricos deberán ser limitado a la más pequeña dosis compatible con un régimen terapéutico efectivo.

Pruebas de laboratorio:

La función renal debería ser monitoreada frecuentemente durante la terapia con Anfotericina B. Es conveniente también monitorear sobre una base regular la función del hígado, electrolitos en suero (particularmente magnesio y potasio), recuentos sanguíneos, concentraciones de hemoglobina. Las pruebas de laboratorio deberían ser usadas como una guía para las modificaciones subsiguientes en la dosificación.

Antes de iniciar el tratamiento por vía intravenosa con cualquiera de las formas de Anfotericina B, es aconsejable administrar una dosis de prueba (1mg en perfusión de 20 mL al 5% de solución de Dextrosa) y mantener al paciente en observación durante 30 min.

REACCIONES ADVERSAS Y EFECTOS COLATERALES:

Las reacciones adversas más comunes observadas son:

General (el cuerpo en su totalidad): Rubor, fiebre (acompañada por agitaciones de estremecimiento que usualmente ocurren dentro de los 15 a 20 minutos de la iniciación del tratamiento); malestar, pérdida de peso, cefalea, náuseas, vómitos, escalofríos, fiebre, dolor articular y muscular, anorexia, diarrea y molestias gastrointestinales.

Electrolíticos en suero: Hipomagnesemia; hipo e hipercalcemia.

Pruebas de la función hepática: Elevaciones de AST, ALT, GGT, bilirrubina, y fosfatasa alcalina.

Cardiopulmonar: Hipotensión; taquipnea, paro cardíaco, shock, falla cardíaca, edema pulmonar, neumonitis, arritmias incluyendo fibrilación ventricular; disnea, hipertensión.

Gastrointestinal: Anorexia, náuseas, vómitos, diarreas, dispepsia, dolor epigástrico, hemorragia gastrointestinal.

Hematológico: Anemia normocítica normocrómica reversible, agranulocitosis, defectos de coagulación, trombicitopenia, leucocitopenia, eosinofilia, leucocitosis. Las soluciones de Anfotericina B pueden irritar el endotelio venoso y causar dolor y tromboflebitis en el lugar de inyección. La extravasación puede provocar lesiones tisulares.

Local: Dolor en el sito de la inyección con o sin flebitis o tromboflebitis.

Musculoesqueléticos: Dolor generalizado, incluyendo dolores de músculos y articulaciones.

Neurológico: Cefalea.

Renal: Función renal disminuida y anormalidades de la función renal incluyendo: Azotemia, hipocalcemia, anuria, oliguria, hipostenuria, acidosis tubular renal, hipopotasemia e hipomagnesemia; y nefrocalcinosis. Usualmente, éstas mejoran con la interrupción de la terapia. Sin embargo, algunos deterioros permanentes ocurren a menudo, especialmente en aquellos pacientes que han recibido grandes cantidades (encima de 5 g) de Anfotericina B u otros agentes nefrotóxicos. En algunos pacientes de hidratación y plenitud de sodio previamente a la administración de Anfotericina B puede reducir el riesgo de desarrollar nefrotoxicidad. Medicación suplementaria de álcalis puede reducir la acidosis tubular.

Alérgico: Anafilactoide y otras reacciones alérgicas: Broncoespasmo y disnea; respiración jadeante.

Dermatológico: Rash maculopapular; prurito, sudoración, rubor.

Gastrointestinal: Falla aguda de hígado; hepatitis; ictericia; gastroenteritis hemorrágica; melena, insuficiencia hepática.

Neurológico: Convulsiones, pérdida de la audición, tinnitus, vértigo transitorio, deterioro visual, diplopia, neuropatía periférica, encefalopatía, otros síntomas neurológicos, ansiedad, confusión, cefaleas, insomnio.

Tratamiento de los efectos adversos:

Si bien algunos pacientes pueden tolerar dosis intravenosas completas de Anfotericina B sin dificultad, la mayoría exhibirá alguna intolerancia.

La tolerancia puede ser mejorada por tratamiento con Aspirina, antipiréticos (ej. Acetominofen), antihistamínicos, o antieméticos. Meperidina (25 a 50 mg IV) ha mostrado disminuir en algunos pacientes la duración de las agitaciones de estremecimiento y fiebre que pueden acompañar la infusión de Anfotericina B.

La administración de Anfotericina B en días alternados puede disminuir la anorexia y flebitis.

La administración intravenosa de pequeñas dosis de corticoides adrenales justo antes o durante la infusión de Anfotericina B puede ayudar a disminuir las reacciones febriles. La dosificación y duración de tales corticoides deberían ser mantenidas en el mínimo.

El añadido de Heparina (1000 unidades por infusión), y el uso de una aguja (scalp vein) pueden reducir la incidencia de tromboflebitis, extravasación puede causar irritación química.

INTERACCIONES CON ALIMENTOS Y MEDICAMENTOS:

Cuando son administradas concurrentemente, las siguientes drogas pueden interactuar con Anfotericina B.

Agentes antineoplásicos: Pueden aumentar el potencial de toxicidad renal, broncoespasmo e hipotensión (ej. Mostaza de nitrógeno, etc.) debiendo ser administrados concomitantemente solo con gran precaución.

Corticoides y corticosteroides (ACTH): Pueden potenciar la hipocalcemia inducida por Anfotericina B que puede predisponer al paciente a una disfunción cardíaca. Evitar el uso concomitante a menos que sea necesario para controlar los efectos colaterales de Anfotericina B. Si es usado concomitantemente, monitorear de cerca los electrolitos en suero y la función cardíaca.

Glucósidos digitálicos: Hipocalcemia inducida por Anfotericina B puede potenciar la toxicidad digital. Los niveles de potasio en suero y la función cardíaca deberían ser monitoreados de cerca y cualquier déficit rápidamente corregido.

Flucitosina: Aunque una relación sinergística con Anfotericina B ha sido informada, el uso concomitante puede aumentar la toxicidad de Flucitosina por posible aumento de su toma celular y/o deteriorando su excreción renal. Imidazoles: (ej. Ketoconazol, Clotrimazol, Fluconazol, etc)

Estudios in vitro y animales con la combinación de Anfotericina B e imidazoles pueden inducir resistencia fúngica a Anfotericina B. La terapia de combinación debería ser administrada con precaución, especialmente en pacientes inmunocompresores.

Otras medicaciones nefrotóxicas: Agentes tales como aminoglucósidos, Ciclosporina y Pentamidina pueden aumentar el potencial de toxicidad renal inducida por la droga, y deberían ser usadas concomitantemente sólo con gran precaución. Se recomienda monitoreo intensivo de la función renal en pacientes que requieren cualquier combinación de medicaciones nefrotóxicas.

Relajantes esqueléticos musculares: Hipocalcemia inducida por Anfotericina B puede aumentar el efecto (curariforme) de los relajantes esqueléticos musculares (ej. Tubocurarina). Los niveles de potasio en suero deberían ser monitoreados y las deficiencias, corregidas.

Cuando se administra Anfotericina B a pacientes con lesión cardíaca inducida por compuestos antimónicos, el riesgo de arritmia y paro cardíaco aumenta.

Transfusiones de leucocitos: Se ha informado toxicidad pulmonar aguda en pacientes recibiendo Anfotericina B intravenosa y transfusiones de leucocitos.

SOBREDOSIFICACION:

Las manifestaciones consisten en una exageración de conocidos efectos farmacológicos y de las reacciones adversas. La sobredosis de Anfotericina B puede resultar en paro respiratorio. Si se sospecha una sobredosis, suspender y monitorear el estado clínico del paciente (ej. Función cardiorrespiratoria, renal y hepática, estado hematológico, electrolitos en suero) y administrar terapia de soporte, según lo requerido.

Anfotericina B no es hemodializable. Previamente a la terapia reinstituida, la condición del paciente debería ser establecida (incluyendo corrección de las diferencias de electrolitos, etc.)

En caso de sobredosis o ingesta accidental, consultar al Servicio de toxicología del Hospital de EMERGENCIAS MEDICAS Tel.: 220-418 o el 204-800 (int. 011).

RESTRICCIONES DE USO:

Embarazo: Efectos teratogénicos, Embarazo Categoría B. Se restringe su uso durante el embarazo.

Estudios de reproducción en animales no han revelado evidencia de daño al feto debido a Anfotericina B por inyección. Las infecciones fúngicas sistémicas han sido exitosamente tratadas en mujeres embarazadas con Anfotericina B por inyección sin efectos evidentes sobre el feto, pero el número de casos reportados ha sido pequeño. A causa de que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta humana, y estudios adecuados y bien controlados no han sido realizados en mujeres embarazadas, esta droga debería ser usada durante el embarazo sólo si está claramente indicada.

Lactancia: No se sabe si Anfotericina B es excretada en la leche humana. A causa de que muchas drogas son excretadas en la leche humana y considerando la toxicidad potencial de Anfotericina B, es prudente aconsejar a las madres amamantando suspender el amamantamiento.

CONSERVACION:

Conservar entre 2 °C – 8 °C. No congelar. Proteger de la luz. El producto reconstituido puede ser conservado a temperatura ambiente entre (15 °C – 30 °C) hasta 24 horas, protegido de la luz. Las soluciones preparadas para infusión intravenosa deberán ser usadas rápidamente después de su preparación y deberán ser protegidas de la luz durante su administración.

PRESENTACIONES:

Caja conteniendo 1 frasco ampolla con polvo liofilizado.

Porta ampollas conteniendo 25 frascos ampollas con polvo liofilizado.

USO HOSPITALARIO

Porta ampollas conteniendo 50 frascos ampollas con polvo liofilizado.

USO HOSPITALARIO

Este medicamento debe ser usado únicamente por prescripción médica y no podrá repetirse sin nueva indicación del facultativo.

En caso de uso de este medicamento sin prescripción médica, la ocurrencia de efectos adversos e indeseables, será de exclusiva responsabilidad de quien lo consuma.

Si Ud. es deportista y está sometido a control de doping, no consuma estos productos sin consultar a su médico.

Director Técnico: Q.F. Laura Ramírez

Reg. Prof. Nº 4.142

Autorizado por D.N.V.S. del M.S.P. y B.S.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS