



**MINISTERIO DE SALUD  
SECRETARIA DE POLITICAS, REGULACION E INSTITUTOS  
ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y  
TECNOLOGIA MEDICA**

**Disposición 7304/2014**

Bs. As., 15/10/2014

VISTO el Expediente N° 1-47-1110-499/11-6 del Registro de esta Administración Nacional, y

**CONSIDERANDO:**

Que el artículo 3° inciso a) del Decreto 1490/92 establece que esta ANMAT tendrá competencia en todo lo referido a "...el control y la fiscalización sobre la sanidad y calidad de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, materiales y tecnología biomédicos y todo otro producto de uso y aplicación en la medicina humana".

Que el artículo 3° del Decreto 150/92 (T.O. 1953) establece que las especialidades medicinales deben cumplir con "...los requisitos de elaboración y control de calidad, exigidos por la autoridad nacional".

Que el IFA Anfotericina B ha sido usado clínicamente por más de 40 años, y permanece como el agente de elección para tratar infecciones fúngicas severamente diseminadas, y su uso como desoxicolato está limitado por severos efectos tóxicos.

Que las infecciones fúngicas no son en la actualidad las de mayor prevalencia dentro de las prácticas hospitalarias, pero sí son las de mayor tasa de morbilidad y mortalidad en ciertos pacientes en los que su sistema inmunitario no responde adecuadamente, como en los receptores de un transplante de órgano sólido o los inmunocomprometidos debido a terapias agresivas, tratamientos oncológicos o infecciones por HIV.

Que asociados con la administración del IFA Anfotericina B ocurren efectos tóxicos agudos colaterales serios incluyendo fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, hipokalemia y la aparición de síntomas de nefrotoxicidad luego de la administración prolongada acompañada de elevados niveles de creatinina y urea en suero, que esta nefrotoxicidad se hace más pronunciada a medida que la terapia continúa y puede conducir a una pérdida irreversible de la función renal.

Que estos efectos colaterales agudos y crónicos del IFA Anfotericina B desoxicolato han limitado su potencial como agente curativo para infecciones fúngicas sistémicas.

Que se han desarrollado diversas formulaciones lipídicas entre ellas formulaciones liposomales las cuales representan una importante ventaja terapéutica.



Que en la formulación liposomal, donde la droga está fuertemente asociada con la estructura de bicapa de pequeños liposomas unilaminares, se produce una considerable disminución de los efectos tóxicos y un aumento de la efectividad respecto del desoxicolato.

Que la dosis letal 50 (LD50) en ratones y ratas son para la Anfotericina B liposomal > 175 y 50 mg/Kg y para la Anfotericina B Desoxicolato 2-3 y 1-6 mg/Kg respectivamente.

Que en el proceso de elaboración de Anfotericina B liposomal, la asociación de Anfotericina B con el lípido es crítico y debe ser cuidadosamente controlada para asegurar el decrecimiento de la toxicidad de la Anfotericina B.

Que las especialidades medicinales liposomales conteniendo Anfotericina B con la misma composición química cuali-cuantitativa pero con diferencias en el proceso de elaboración o las condiciones de almacenamiento pueden presentar distinta toxicidad.

Que distintos trabajos científicos han demostrado que en las formulaciones de Anfotericina B liposomal, pequeñas alteraciones en las relaciones molares de la droga y los lípidos pueden alterar significativamente la LD50 en ratones.

Que el proceso usado en la elaboración de los liposomas puede afectar la toxicidad del producto.

Que hay evidencias de que liposomas formados por sonicación son menos tóxicos en ratones que aquellos producidos por homogenización a pesar de tener la misma relación molar droga-lípido.

Que existen además otros procedimientos críticos en la elaboración del producto liposomal, como la filtración esterilizante, el almacenamiento y la liofilización y deben ser controlados para producir lotes que sean reproducibles.

Que es necesario realizar controles toxicológicos para asegurar su reproducibilidad.

Que existen publicaciones científicas internacionales donde se describen ensayos de Toxicidad Aguda in vivo para establecer la seguridad del producto.

Que habiéndose denunciado la existencia en nuestro mercado de especialidades medicinales inyectables conteniendo Anfotericina B liposomal con idéntica composición y diferencias significativas en el perfil toxicológico, el Departamento de Farmacología del Instituto Nacional de Medicamentos ha realizado estudios toxicológicos en ratones y tercerizado estudios patológicos, que corroboraron dicha denuncia, pudiéndose inferir que existía un potencial riesgo para la salud, incluso la muerte de los pacientes tratados con dicha medicación.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos N° 1490/92 y N° 1271/13.

Por ello;



EL ADMINISTRADOR NACIONAL  
DE LA ADMINISTRACION NACIONAL  
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA  
DISPONE:

ARTICULO 1º — Establécese que sobre las especialidades medicinales conteniendo como IFA Anfotericina B liposomal se deberá realizar el ensayo de toxicidad aguda en el producto terminado como mínimo en un lote distinto cada seis meses, de acuerdo al ensayo descrito en el Anexo I que forma parte integrante de esta Disposición.

ARTICULO 2º — Los titulares de especialidades medicinales que contengan como IFA Anfotericina B liposomal deberán realizar las presentaciones correspondientes a fin de incluir el ensayo de toxicidad entre los controles del producto terminado.

ARTICULO 3º — Regístrese, comuníquese a Cilfa, Caeme y Cooperala, publíquese, dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial, cumplido archívese. — Dr. CARLOS CHIALE, Administrador Nacional, A.N.M.A.T.

#### ANEXO I

Se realizará el Ensayo de Toxicidad Aguda in vivo de la especialidad medicinal a registrar. El mismo se hará en ratones de la cepa C57BL/6 (más sensible a la toxicidad de la Anfotericina B) y deberá cumplir con los requisitos del ensayo con una dosis de 100 mg/kg ratón. Se deberán cumplir con las normas de buenas prácticas de laboratorio y manejo de animales.

Ensayo de Toxicidad Aguda (anfotericina B liposomal)

#### Procedimiento

1. Seleccionar 5 ratones cepa C57BL/6, que pesen entre 17-23 gramos y que no hayan sido utilizados en ningún ensayo previo. Anotar el peso de cada uno antes de inyectarlos.
2. Preparar la solución de Anfotericina B liposomal de acuerdo a lo siguiente:
  - 2.1 Dejar que el vial llegue a temperatura ambiente.
  - 2.2 Introducir 12 ml de agua para inyectables a temperatura ambiente.
  - 2.3 Agitar vigorosamente la ampolla por lo menos durante 15 segundos.
  - 2.4 Extraer la anfotericina B liposomal reconstituida con una jeringa estéril.
  - 2.5 Aplicar un filtro de 5 micrones a la jeringa y filtrar la anfotericina B liposomal reconstituida, recolectándola en un recipiente estéril.
3. Calentar a los ratones con una lámpara que dé calor para dilatar la vena de la cola por no más de 10 minutos. Inyectar a cada animal 100 mg de anfotericina B liposomal por Kg (100 mg/kg).
4. Inyectar por la vena de la cola a cada animal a una velocidad no mayor de 0.1 mg/seg. (Aproximadamente 10-20 segundos).
5. Observar a los ratones por los siguientes 14 días. Observar la mortalidad animal y registrar el peso de cada animal en los días 1, 3 o 4, 7 y 14 post-inyección.
6. Resultado:
  - Cumple: si todos los animales sobreviven (mínimo de 5 ratones) y no más de uno de los ratones presenta síntomas de toxicidad severa.
  - No cumple: si 3 o más ratones mueren en el primer ensayo.
  - Reensayo: si 1 o 2 ratones mueren o si más de un ratón presenta signos de toxicidad severa se reensaya con otros 15 ratones. No cumple: si más del 10% del total de los ratones ensayados



(incluyendo los ratones usados en el primer ensayo) muere. Cumple: si 2 ratones mueren del total de 20.

e. 21/10/2014 N° 79963/14 v. 21/10/2014

**Fecha de publicacion:** 21/10/2014

