

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	AMFOTERICINA B LIPOSOMAL 50 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para infusión IV
Fortaleza:	50 mg/bulbo
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con jeringuilla.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Panamá, Panamá.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es) , país (es):	BHARAT SERUMS AND VACCINES LTD., Thane, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-22-051-J02
Fecha de Inscripción:	21 de julio de 2022.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Amfotericina B	50,0 mg
intercalada en una membrana liposomal	
Succinato disódico hexahidratado	
Sucrosa	
Agua para inyección	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. No congelar.

Indicaciones terapéuticas:

Amfotericina B Liposomal se indica en el tratamiento de:

Infecciones micóticas sistémicas debidas a organismos susceptibles a Amfotericina B, cuando la toxicidad excluye el uso de terapia sistémica convencional con Amfotericina B. Infecciones tales como candidiasis diseminada, mucormicosis, aspergillosis, criptococcosis, histoplasmosis han sido exitosamente tratadas con Amfotericina B Liposomal.

Fiebre de origen desconocido en pacientes neutropénicos cuando la fiebre ha fallado en responder a un amplio espectro de terapia con antibióticos y las investigaciones apropiadas realizadas no han podido establecer la causa como bacteriana o viral.

Leishmaniasis visceral. tanto en adultos como en niños.

Contraindicaciones:

Amfotericina B Liposomal está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a la Amfotericina B o a cualquiera de sus componentes a no ser que, en la opinión del médico, las ventajas del uso de Amfotericina B Liposomal superen los riesgos de hipersensibilidad.

Precauciones:

Durante la terapia prolongada con Amfotericina B Liposomal, si se deteriora la función renal debe considerarse reducir la dosis /descontinuar la terapia hasta que la función renal mejore.

Cualquier terapia con fármacos nefrotóxicos conocidos también debe tenerse en consideración antes de la reducción de la dosis / descontinuación de la terapia.

Tratamiento de Pacientes Diabéticos:

Cada bulbo de Amfotericina B Liposomal contiene 900 mg de Sucrosa. A los pacientes diabéticos se les debe administrar Amfotericina B Liposomal después de considerar el contenido de azúcar del bulbo.

Advertencias especiales y precauciones de uso.

Reacciones anafiláctica:

Las reacciones anafilácticas se han reportado raramente durante la administración intravenosa de Amfotericina B Liposomal. Al igual que todos los productos que contengan Amfotericina B, las instalaciones para resucitación cardiopulmonar deben estar fácilmente disponibles al administrar Amfotericina B Liposomal, debido a la posible ocurrencia de reacciones anafilactoides.

Reacciones del tipo alérgico pueden ocurrir durante la administración de Amfotericina B Liposomal, como con cualquier otro producto que contenga Amfotericina B. Aunque las reacciones relacionadas con la infusión no son generalmente serias, la prevención o el tratamiento de estas reacciones como medidas preventivas siempre debe ser considerada. Una disminución de la velocidad de la infusión, dilución de la mezcla de infusión, administración rutinaria de difenhidramina, paracetamol, petidina, y/o hidrocortisona han demostrado ser satisfactorias en la prevención o tratamiento de estas reacciones.

Se ha demostrado que Amfotericina B Liposomal es significativamente menos tóxica que la Amfotericina B desoxicolato; no obstante, aún se han reportado algunos de los eventos adversos.

Efectos indeseables.

Los pacientes en quienes fue observada toxicidad renal significativa después de terapia convencional con Amfotericina B no experimentaron con frecuencia efectos similares cuando la Amfotericina B Liposomal fue substituida.

Las reacciones adversas relacionadas con la administración de la Amfotericina B Liposomal generalmente fueron leves o moderados, y fueron más frecuentes durante los primeros 2 días de dosificación.

Se puede administrar premedicación (ej. paracetamol) para la prevención de eventos adversos relacionados con la infusión.

Los efectos adversos clínicos más comunes fueron fiebre, escalofríos/rigidez, que pueden ocurrir durante la primera administración de la Amfotericina B Liposomal.

Las reacciones relacionadas con la infusión menos frecuente incluyen dolor en la espalda y/o tirantez y dolor del pecho, disnea, broncoespasmo, rubor, taquicardia e hipotensión.

Posología y modo de administración.

Dosis y Administración:

Instrucciones para el uso:

Reconstituir cada bulbo de Amfotericina B Liposomal con 12 mL de agua para inyección y agitar el frasco vigorosamente o hasta que se obtenga una solución amarilla traslúcida uniforme. El contenido de Amfotericina B en esta solución reconstituida es unos 4 mg/ml.

Extraer del bulbo el volumen calculado del producto reconstituido (4 mg/ml) en una jeringuilla estéril. Usar el filtro de jeringuilla de 5µ proporcionado, instilar el producto reconstituido en un envase estéril que contenga la cantidad calculada de Dextrosa 5% Inyección. Utilizar 1 a 19 partes de Dextrosa Inyección para la dilución y obtener una solución entre 2 mg y 0.2 mg de Amfotericina B por ml.

Para reconstituir el polvo/pastilla, usar solamente Agua Estéril para Inyección.

Para diluir el producto reconstituido, usar solamente Dextrosa 5% Inyección.

Como otros productos parenterales, si hay alguna evidencia de precipitación o materia extraña antes o después de la dilución, no administrar el producto.

Administración:

Respecto al uso de todos los productos con Amfotericina B, debe administrarse una dosis de prueba (1mg) lentamente durante 10 minutos, manteniendo al paciente bajo constante observación por 30 minutos. Después proceder con la administración de la dosis requerida, solamente después de confirmar que no hayan ocurrido reacciones anafilácticas o alérgicas serias con la dosis de prueba.

Adultos y Niños:

Amfotericina B Liposomal debe administrarse por infusión intravenosa después de diluir el producto reconstituido a una concentración entre 0.2 mg-2 mg/mL de Amfotericina B. La velocidad de administración debe llevarse a cabo usando un dispositivo de infusión controlado, por un período de aproximadamente 120 minutos. El tiempo de infusión puede reducirse a aproximadamente 60 minutos en pacientes cuyo tratamiento es bien tolerado.

Dosis:

Para el tratamiento de infección micótica sistémica:

Instituir la terapia a una dosis diaria de 1 mg/kg de peso corporal. Incrementar gradualmente hasta 3 mg/kg. La dosis acumulada de 1 a 3 g de Amfotericina B como Amfotericina B Liposomal por 3 a 4 semanas es normalmente recomendada.

Para el tratamiento de fiebre de origen desconocido en pacientes neutropénicos:

Para el tratamiento de fiebre de origen desconocido en pacientes neutropénicos, la terapia debe iniciarse a 1 mg/kg/día, si se requiere la dosis puede incrementarse hasta 3 mg/kg/día.

Para el tratamiento de leishmaniasis visceral:

Se recomienda una dosis total de 21 a 30 mg/kg de peso corporal administrados por 10 a 20 días. Alternativamente se recomiendan 3 mg/kg/día por 10 días.

En pacientes inmunocomprometidos se recomienda una dosis de 1 a 1.5 mg/kg/día por 21 días. Debido al riesgo de recaída se recomienda la terapia de mantenimiento o la terapia de re-inducción.

Durante la manipulación de Amfotericina B Liposomal debe seguirse estrictamente una técnica aséptica, ya que en el producto no están presentes agentes preservantes o bacteriostáticos. Los bulbos de Amfotericina B Liposomal son para un solo uso. Cualquier material sin usar después de la reconstitución debe desecharse.

NO DILUIR CON CLORURO DE SODIO INYECCIÓN (SALINA) O MEZCLE CON OTROS FÁRMACOS O ELECTROLITOS. NO USAR CON UN FILTRO EN LÍNEA CON TAMAÑO DE PORO DE TAMAÑO MENOR DE 1 MICRON.

La estabilidad física y química del producto reconstituido así como de la mezcla de infusión se ha encontrado satisfactoria hasta las 48 horas cuando se almacena por debajo de 25°C. No obstante, se recomienda utilizar la mezcla de infusión inmediatamente después de la dilución ya que Amfotericina B Liposomal no contiene preservos.

Uso Pediátrico:

Infecciones fúngicas sistémicas y fiebre de origen desconocido en niños se han tratado exitosamente con Amfotericina B Liposomal a dosis comparables a la dosis recomendada para adultos en base al peso corporal.

Uso en Pacientes Ancianos:

No se requiere ningún ajuste de dosis a la dosis recomendada en base al peso corporal.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No hay datos específicos sobre estudios de interacciones farmacocinéticas disponibles después de la administración de Amfotericina B Liposomal.

Uso en Embarazo y lactancia:

La seguridad para el uso en mujeres embarazadas o en período de lactancia no se ha establecido para Amfotericina B Liposomal. La Amfotericina B convencional se ha utilizado con éxito para tratar infecciones fúngicas sistémicas en mujeres embarazadas sin efectos obvios sobre el feto, pero solamente se han divulgado una pequeña cantidad de casos. Los estudios de toxicidad reproductiva de la Amfotericina B en ratas y conejos no demostraron ninguna evidencia de embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratogenicidad. Por lo tanto, Amfotericina B Liposomal se debe administrar a las mujeres embarazadas o en período de lactancia solamente para el tratamiento de una enfermedad peligrosa para la vida cuando el beneficio probable supere el riesgo para la madre y el feto.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos/maquinarias:

Es poco probable que Amfotericina B Liposomal afecte la capacidad de un individuo de conducir o de utilizar máquinas, puesto que las reacciones adversas generalmente están relacionadas con la infusión. Sin embargo, la condición clínica de los pacientes que requieren Amfotericina B Liposomal generalmente imposibilita el conducir u operar maquinarias.

Sobredosis:

Si se sospecha una sobredosis, discontinuar la terapia. Monitorear al paciente estrechamente para las funciones hepática y renal.

Administrar terapia de soporte según se requiera.

Propiedades Farmacodinámicas:

Código ATC: J02AA01,

Grupo Farmacoterapéutico: Antifécciosos para uso sistémico, Antimicóticos para uso sistémico, Antibióticos.

Amfotericina B es un antibiótico macrólico, poliénico de amplio espectro, producido por *Streptomyces nodosus*.

Amfotericina B Liposomal se asocia fuertemente con la estructura bicapa de los liposomas y actúa mediante fijación a los ergosteroles de la membrana celular de los hongos susceptibles, con un cambio resultante en la permeabilidad de la membrana.

Amfotericina B es fungistático o fungicida, dependiendo de la concentración del fármaco que se consiga obtener en los fluidos corporales y la sensibilidad de los hongos.

Actividad Microbiológica:

Amfotericina B es activo contra muchos hongos patógenos *in vitro*, incluyendo *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Mucor* spp., *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* e *Histoplasma capsulatum*. La mayoría de las cepas son inhibidas por Amfotericina B en concentraciones de 0.03-1.0 mcg/ml. Amfotericina B tiene poca o ninguna actividad contra bacterias o virus.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

A dosis clínicas de 1 a 7.5 mg/kg, se ha reportado que Amfotericina B Liposomal produce concentraciones pico en el plasma de alrededor de 8 a 80 mcg/mL, unas 20 veces más que la obtenida con la formulación convencional de Amfotericina B desoxicolato. No se ha reportado acumulación significativa del fármaco en el plasma después de administración repetida de Amfotericina B Liposomal. El estado estacionario se alcanzó dentro de los cuatro días de dosificación. El volumen de distribución el primer día y en el estado estacionario sugiere una amplia distribución a los tejidos de Amfotericina B Liposomal. Se desconoce la vía metabólica de la Amfotericina B y de la Amfotericina B Liposomal. Debido al tamaño de los liposomas no hay filtración glomerular y eliminación renal, evitando de esta forma el potencial para nefrotoxicidad.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No se han realizado estudios específicos sobre las interacciones de Amfotericin. Sin embargo, se sabe que los fármacos siguientes interaccionan con amfotericina B y pueden hacerlo con Anfotericin

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, Amfotericin fue asociado con una nefrotoxicidad significativamente menor en comparación con amfotericina B. Se recomienda una monitorización regular de la función renal en los pacientes que reciban Ambisome 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 Amfotericin puede potenciar la toxicidad digitálica.

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

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

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

Transfusiones de leucocitos: Se ha notificado toxicidad pulmonar aguda en pacientes tratados con amfotericina B (en forma de complejo de desoxicolato sódico) durante, o poco después de recibir transfusiones de leucocitos.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 21 de julio de 2022.