

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	AMPHOLIP® (Anfotericina B complejo lipídico)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Suspensión para inyección e infusión IV
<b>Fortaleza:</b>	5 mg/mL
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 10 mL y una aguja con filtro de 5 micras.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
<b>Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	BHARAT SERUMS AND VACCINES LIMITED, Maharashtra, India. Producto terminado.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-06-173-J02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	16 de noviembre de 2006
<b>Composición:</b>	
Cada mL contiene:	
Anfotericina B (como complejo lipídico)	5,0 mg
Dimiristoilfosfatidilcolina	
Dimiristoilfosfatidilglicerol	
Cloruro de sodio	
Agua para inyección	
Cloroformo	
Alcohol absoluto	
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Ampholip está indicado en el tratamiento de pacientes con infecciones fúngicas invasivas que sean refractarios o intolerantes al tratamiento con Anfotericina B convencional.

### Contraindicaciones:

Ampholip está contraindicado en pacientes con reconocida hipersensibilidad a la Anfotericina B o a alguno de sus componentes, al menos que la opinión del médico demuestre que las ventajas de su uso sean superiores a los riesgos de hipersensibilidad.

### Precauciones:

Ver Advertencias.

### Advertencias especiales y precauciones de uso:

Infecciones Fúngicas Sistémicas.

Ampholip no debe ser utilizado para el tratamiento de infecciones comunes o superficiales de hongos, infecciones fúngicas clínicamente inadvertidas que sean detectables sólo por ensayos positivos de la piel o serológicos.

#### Enfermedades Renales

Anfotericina B es una droga potencialmente nefrotóxica por lo que en pacientes con antecedentes de enfermedades renales debe monitorearse la función renal antes de iniciar el tratamiento y por lo menos una vez a la semana durante la terapia. Ampholip debe ser administrada en pacientes sometidos a hemodiálisis solamente después de finalizada la diálisis, monitoreando los niveles séricos de Potasio y Magnesio regularmente.

#### Enfermedades hepáticas

Pacientes con insuficiencias hepáticas debidas a infecciones, enfermedad de rechazo al injerto, acción de drogas hepatotóxicas u otras dolencias hepáticas han sido tratados exitosamente con Ampholip. De incrementarse los niveles de bilirrubina, fosfatasa alcalina y transaminasas se deben evaluar otros factores ajenos a la administración de Ampholip. Estos factores incluyen infecciones, hiperalimentación, drogas hepatotóxicas concomitantes y enfermedades de rechazo contra el injerto.

#### **Efectos indeseables:**

Los pacientes en los cuales se ha observado toxicidad renal significativa después del tratamiento con Anfotericina B convencional, frecuentemente no experimentan efectos similares cuando esta terapia se sustituye por Ampholip. Las reacciones secundarias relacionadas con Ampholip son generalmente leves a moderadas y han sido más comunes durante los dos primeros días de tratamiento.

Puede administrarse una premedicación (por ejemplo Paracetamol) para la prevención de efectos secundarios relacionados con la infusión.

Los efectos secundarios más comunes reportados han sido escalofríos, fiebre, náusea, vómitos, los que pueden ocurrir en los primeros dos días de tratamiento.

Una disminución de la función renal, manifestada por un incremento en los niveles de creatinina sérica, azotemia e hipokalemia, generalmente no requiere discontinuar el tratamiento. No se ha reportado que Ampholip provoque directamente cambios en las funciones hepáticas y hematológicas.

Las reacciones secundarias reportadas para Anfotericina B convencional pueden ocurrir con Ampholip. En general el médico debe monitorear al paciente para algún tipo de efecto adverso asociado con Anfotericina B convencional.

#### **Posología y modo de administración:**

Ampholip es una suspensión estéril y libre de pirógenos que debe aplicarse solamente diluida en una infusión intravenosa.

Debido a que el uso de Anfotericina B puede traer posibles reacciones anafilácticas se deben tener listas las facilidades de resucitación cardiopulmonar cuando se vaya a administrar.

Para el tratamiento de infecciones sistémicas severas generalmente se recomiendan 5 mg/kg durante al menos 14 días. Ampholip debe ser administrada por vía intravenosa mediante una infusión a una velocidad de 2.5 mg/kg/h. Una dosis inicial de prueba de 1.0 mg debe ser administrada por infusión intravenosa por espacio de 15 minutos.

Ampholip debe mezclarse con una solución para infusión de Dextrosa 5% y administrar la mezcla para infusión a 1 mg/ml. Sin embargo, en pacientes pediátricos y en pacientes con enfermedades cardiovasculares puede administrarse una mezcla de infusión de 2 mg/ml después de diluir con Inyección de Dextrosa al 5%.

## Preparación de la dilución para infusión intravenosa

Mezclar el contenido del bulbo de Ampholip según la dosis requerida en una o más jeringuillas de 20 ml usando una aguja 18. Remover la aguja de cada jeringuilla llenada con Ampholip y reemplazarla con una aguja con filtro de 5 micras suministrada en cada caja del bulbo. Insertar la aguja con filtro en cada bolsa de infusión intravenosa de Dextrosa 5% inyectable y vaciar el contenido de la jeringuilla en la bolsa de infusión. Agitar la bolsa hasta que se observe el contenido totalmente mezclado dentro de la misma. No utilizar la mezcla para infusión si se observan evidencias de partículas extrañas.

La infusión se administra mejor mediante una bomba de infusión.

Esta técnica para manipular la Ampholip debe ser realizada bajo las más estrictas condiciones asépticas, debido a que la Ampholip no contiene preservativos ni agentes bacteriostáticos. Ampholip es para dosis única y el material no utilizado debe ser desechado.

**NO DILUIR CON INYECCIÓN DE CLORURO DE SODIO (SALINA) O MEZCLAR CON OTROS FÁRMACOS O ELECTROLITOS. NO DEBEN USARSE FILTROS MICROBIANOS EN LÍNEA.**

**DURANTE LA ADMINISTRACIÓN DE LA MEZCLA DE AMPHOLIP (1 mg/ml) MEZCLAR EL CONTENIDO DE LA BOLSA DE INFUSIÓN AGITANDO CADA DOS HORAS.**

**NO ES ACONSEJABLE GUARDAR O CONSERVAR LA MEZCLA DILUIDA DE AMPHOLIP LISTA PARA INFUSIÓN.**

Durante la administración de Ampholip debe ser monitoreado el nivel de creatinina para evaluar la toxicidad renal. Los ajustes de dosis deben realizarse solamente después de tomar en consideración el estado clínico general del paciente.

Ampholip se ha administrado hasta 11 meses y las dosis acumulativas han sido tan altas como 56.6 mg sin toxicidad significativa.

## Uso Pediátrico

Se han tratado satisfactoriamente infecciones sistémicas en niños con dosis de Ampholip comparables con las dosis recomendadas en adultos en base al peso corporal.

## Uso en pacientes Ancianos

Ancianos con infecciones sistémicas de hongos han sido tratados satisfactoriamente con Ampholip con dosis comparables a las recomendadas en base al peso corporal.

## Uso en pacientes Neutropénicos

Ampholip se ha utilizado satisfactoriamente para el tratamiento de infecciones sistémicas fúngicas en pacientes gravemente neutropénicos como consecuencia de enfermedades hematológicas malignas o por el uso de citostáticos o inmunosupresores.

## Vía de administración:

Intravenosa.

## **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

### Drogas Nefrotóxicas

Anfotericina B es potencialmente nefrotóxica, por lo cual en pacientes que reciben drogas nefrotóxicas concomitantes debe ser vigilada particularmente la función renal.

### Zidovudina

Estudios en perros han demostrado que se exagera la mielotoxicidad y nefrotoxicidad cuando se utiliza Ampholip con Zidovudina.

En tratamientos concomitantes de Ampholip y Zidovudina se debe vigilar de cerca las funciones renales y hematológicas.

#### Ciclosporina

Estudios preliminares han registrado un incremento en los niveles de creatinina sérica observado en pacientes tratados con Ampholip y Ciclosporina en altas dosis.

Los datos también sugieren que este incremento es provocado por la Ciclosporina y no por el Ampholip.

Se ha reportado que la Anfotericina B convencional interactúa con agentes antineoplásicos, corticosteroides, ACTH, glucósidos digitálicos y relajantes músculo-esqueléticos.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Anfotericina B convencional ha sido utilizada con éxito en el tratamiento de infecciones fúngicas sistémicas en gestantes sin observarse efectos en el feto, pero sólo han sido reportados un pequeño número de casos.

Estudios de toxicidad reproductiva de Anfotericina B en ratas y conejos no han mostrado ninguna evidencia de embriotoxicidad, fetotoxicidad o teratogénesis. Sin embargo, la seguridad en el uso de Ampholip en mujeres gestantes y/o durante la lactancia no ha sido establecida.

Por lo tanto, Ampholip debe ser administrado en gestantes y durante la lactancia sólo cuando los beneficios de su utilización sean superiores al riesgo para la madre o para el feto.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Ampholip no debe afectar la capacidad individual de conducir y operar maquinarias, ya que las reacciones adversas generalmente están relacionadas con la infusión. Sin embargo, las condiciones clínicas de los pacientes que requieren Ampholip generalmente impiden conducir y operar maquinarias.

#### **Sobredosis:**

No se han reportado reacciones graves de paro cardio-respiratorio con sobredosis de Anfotericina B desoxicolato. Si se sospecha una sobredosis discontinuar la terapia, monitorear atentamente al paciente y administrar terapia de soporte si fuera necesario. Ampholip no es dializable.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: J02AA01

Grupo farmacoterapéutico: Antifécciosos para uso sistémico, Antimicótics para uso sistémico, Antibiótics.

Mecanismo de acción:

Anfotericina B puede ser fungistática o fungicida, dependiendo de su concentración y de la susceptibilidad fúngica. La droga actúa por unión al ergosterol de la membrana celular fúngica provocando un daño subsecuente en la misma. Como resultado, el contenido celular sale de la célula ocurriendo la muerte celular.

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

Las propiedades del Ampholip y de las formulaciones convencionales de Anfotericina B conteniendo desoxicolato son diferentes. Estudios Farmacocinéticas en animales han demostrado que, después de la administración de Ampholip, los niveles de Anfotericina B fueron mayores en el hígado y en el bazo. La Anfotericina B en el Complejo Lipídico se distribuye rápidamente a los tejidos. La proporción de las concentraciones de la droga en los

tejidos con las de la sangre se incrementa desproporcionadamente al incrementar la dosis, sugiriendo que la eliminación de la droga desde los tejidos es lenta. Los niveles pico de Anfotericina B en sangre fueron más bajos después de la administración de Ampholip que después de la administración de cantidades equivalentes de la droga convencional. La administración de Anfotericina B convencional resultó en niveles tisulares menores que la dosificación realizada con Ampholip.

El rápido aclaramiento y el gran volumen de distribución de Ampholip resultaron en una relativamente baja AUC lo que es consistente con los resultados preclínicos que muestran altas concentraciones tisulares. La cinética de Ampholip es no lineal.

Propiedades Toxicológicas.

Los estudios de toxicidad aguda en roedores mostraron que Ampholip fue de 10 a 20 veces menos tóxica que la Anfotericina B convencional. Estudios de toxicidad múltiple en perros durante 2 – 4 semanas demostraron que en base a mg/kg, Ampholip fue de 8 a 10 veces menos nefrotóxica que la Anfotericina B convencional. Esta disminución de la nefrotoxicidad probablemente sea el resultado de una menor concentración de la droga en los riñones.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos en la Fertilidad:

Debido a que la Anfotericina B convencional estuvo disponible primero, no existen reportes relacionados con la carcinogenicidad, mutagenicidad, teratogenicidad o efectos adversos en la fertilidad del fármaco. Ampholip ha demostrado no ser mutagénico empleando el ensayo *in vivo* de micronúcleos en ratones. Se ha demostrado que no es teratogénico en ratones y conejos.

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

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de julio de 2023.