

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	AMFOTERICINA B LIPOSOMAL 50 mg
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para Infusión IV
Fortaleza:	50 mg
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	ALFARMA S.A., Ciudad de Panamá, Panamá.
Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):	LYKA LABS. LIMITED. Gujarat, India. Producto terminado
Número de Registro Sanitario:	M-24-054-J01
Fecha de Inscripción:	2 de diciembre de 2024.
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Amfotericina-B Liposomal	50,00 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Proteger de la luz.

Indicaciones terapéuticas:

Para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas en pacientes refractarios o intolerantes a la terapia convencional con Amfotericina B.

Contraindicaciones:

La Amfotericina B liposomal está contraindicada en aquellos pacientes que han demostrado o tienen hipersensibilidad conocida a Amfotericina B desoxicolato o a cualquier otro componente del producto, a menos que, en opinión del médico tratante, el beneficio del tratamiento supere el riesgo.

Precauciones:

General

Como ocurre con cualquier producto que contenga Amfotericina B, el medicamento debe ser administrado por personal médico capacitado.

Durante el período de dosificación inicial, los pacientes deben estar bajo estrecha observación clínica; se ha demostrado que la Amfotericina B liposomal es significativamente menos tóxica que Amfotericina B desoxicolato; sin embargo, aún pueden ocurrir eventos adversos.

Pruebas de Laboratorio

El tratamiento del paciente debe incluir evaluaciones de laboratorio de la función renal, hepática y hematopoyética y de los electrolitos séricos (particularmente magnesio y potasio).

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Se ha informado anafilaxia con Amfotericina B desoxicolato y otros medicamentos que contienen Amfotericina B, incluida la Amfotericina B liposomal inyectable. Si se produce una reacción anafiláctica grave, se debe suspender inmediatamente la infusión y el paciente no debe recibir más infusiones de Amfotericina B liposomal inyectable.

Efectos indeseables:

Eventos Adversos

Menos Comunes

Cuerpo como un todo: Agrandamiento del abdomen, reacción alérgica, celulitis, reacción inmunológica mediada por células, edema facial, enfermedad de injerto contra huésped, malestar general, dolor de cuello y complicación del procedimiento.

Sistema cardiovascular: Arritmia, fibrilación auricular, bradicardia, paro cardíaco, cardiomegalia, hemorragia, hipotensión postural, valvulopatía cardíaca, trastorno vascular y vasodilatación (enrojecimiento).

Sistema Digestivo: Anorexia, estreñimiento, sequedad de boca/nariz, dispepsia, disfagia, eructos, incontinencia fecal, flatulencia, hemorroides, hemorragia de encías/oral, hematemesis, daño hepatocelular, hepatomegalia, prueba de función hepática anormal, íleo, mucositis, trastorno rectal, estomatitis, estomatitis ulcerosa y enfermedad hepática veno-oclusiva.

Sistema Hemático y Linfático: Anemia, trastorno de la coagulación, equimosis, sobrecarga de líquidos, petequias, disminución de la protrombina, aumento de la protrombina y trombocitopenia.

Trastornos Metabólicos y Nutricionales: Acidosis, aumento de amilasa, hipercloremia, hiperpotasemia, hipermagnesemia, hiperfosfatemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoproteinemia, aumento de lactato deshidrogenasa, aumento del nitrógeno no proteico (NPN) y alcalosis respiratoria.

Sistema Musculo Esquelético: Artralgias, dolor óseo, distonía, mialgias y escalofríos.

Sistema Nervioso: Agitación, coma, convulsiones, tos, depresión, disestesia, mareos, alucinaciones, nerviosismo, parestesia, somnolencia, anomalías del pensamiento y temblores.

Sistema Respiratorio: Asma, atelectasia, hemoptisis, hipo, hiperventilación, síntomas similares a los de la gripe, edema pulmonar, faringitis, neumonía, insuficiencia respiratoria, insuficiencia respiratoria y sinusitis.

Posología y modo de administración:

La Amfotericina B Liposomal debe administrarse mediante infusión intravenosa, utilizando un dispositivo de infusión controlada, durante un período de aproximadamente 120 minutos. Se puede utilizar un relleno de membrana intravenosa para la infusión intravenosa de Amfotericina B liposomal inyectable; siempre que EL DIÁMETRO MEDIO DE LOS POROS DEL FILTRO NO SEA MENOS DE 1,0 MICRAS.

NOTA: Una vía intravenosa existente debe lavarse con inyección de dextrosa al 5 % antes de la infusión de Amfotericina B Liposomal para inyección. Si esto no fuera factible, deberá administrarse a través de una línea separada.

El tiempo de perfusión puede reducirse a aproximadamente 60 minutos en pacientes en los que se rota el tratamiento. Si el paciente siente molestias durante la perfusión, se puede aumentar la duración de la perfusión. La dosis inicial recomendada de Amfotericina B liposomal inyectable para cada indicación para pacientes adultos y pediátricos es la siguiente:

Indicación	Dosis (mg/kg/día)
Terapia empírica	3
Infección sistémica fúngica. <i>Aspergillus</i> , <i>Candida</i> y <i>Cryptococcus</i>	3-5

La dosis y la velocidad de infusión deben individualizarse según las necesidades de cada paciente específico para garantizar la máxima eficacia y al mismo tiempo minimizar los efectos tóxicos sistémicos o los eventos adversos.

Para pacientes inmunocompetentes que no logran la eliminación de parásitos con la dosis recomendada, puede ser útil repetir el tratamiento.

Para los pacientes inmunocomprometidos que no eliminan los parásitos o que experimentan recaídas, se recomienda el asesoramiento de expertos sobre el tratamiento adicional.

Reconstitución

Agregue asépticamente 12 mL de agua para inyección BP a cada Amfotericina liposomal B para inyección para obtener una preparación que contenga 4 mg de Amfotericina B/mL.

No reconstituya con solución salina ni agregue solución salina a la concentración reconstituida ni la mezcle con otros medicamentos. El uso de cualquier solución distinta a las recomendadas, o la presencia de un agente bacteriostático en la solución, puede provocar la precipitación de Amfotericina B liposomal inyectable.

Inmediatamente después de agregar agua, agite el bulbo vigorosamente durante 30 segundos para dispersar completamente la Amfotericina B liposomal inyectable. Forma una dispersión amarilla y translúcida. Inspeccione visualmente el bulbo en busca de partículas y continúe agitando hasta que esté completamente dispersado.

Filtración y Dilución.

Calcule la cantidad de Amfotericina B liposomal para inyección reconstituida (4 mg/mL) que se diluirá aún más.

Retire esta cantidad de Amfotericina B liposomal para inyección reconstituida en una jeringa estéril.

Conecte el filtro de 5 micras proporcionado con la jeringa. Inyecte el contenido de la jeringa a través del filtro, en la cantidad adecuada del 50% Inyección de dextrosa. (Utilice sólo un filtro por bulbo).

La Amfotericina B liposomal para inyección 50 mg debe diluirse con inyección de dextrosa al 5% hasta una concentración final de 1 a 2 mg/mL antes de la administración. Concentraciones más bajas (0,2 a 0,5 mg/mL) pueden ser apropiadas para bebés y niños pequeños para proporcionar un volumen suficiente para la infusión. Deseche los bulbos parcialmente usados.

Uso Pediátrico

Pacientes pediátricos, de 1 mes de edad a 16 años, con presunta infección micótica (terapia empírica), infección micótica sistemática confirmada o con leishmaniasis visceral han sido tratados con éxito con Amfotericina B liposomal. Desde entonces, los pacientes pediátricos han recibido Amfotericina B liposomal en dosis comparables a las utilizadas en adultos por kg de peso corporal, no se requiere ajuste de dosis en esta población. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 1 mes.

Uso Geriátrico

La experiencia con Amfotericina B liposomal en ancianos (65 años o más) abarcó 72 pacientes. No ha sido necesario alterar la dosis de Amfotericina B liposomal para esta población. Como ocurre con la mayoría de los demás fármacos, los pacientes de edad avanzada que reciben Amfotericina B liposomal deben controlarse cuidadosamente.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios clínicos formales de interacciones medicamentosas con Amfotericina B liposomal. Sin embargo, se sabe que los siguientes medicamentos interactúan con Amfotericina B.

Agentes Antineoplásicos

El uso concomitante de agentes antineoplásicos puede aumentar el potencial de toxicidad renal, broncoespasmo e hipotensión. Los agentes antineoplásicos deben administrarse concomitantemente con precaución.

Corticosteroides y Corticotropina (ACTH)

El uso concomitante de corticosteroides y ACTH puede potenciar la hipopotasemia, lo que podría predisponer al paciente a una disfunción cardíaca. Si se usa concomitantemente, se deben controlar estrechamente los electrolitos del suero y la función cardíaca.

Glucósidos digitales

El uso simultáneo puede inducir hipopotasemia y potenciar la toxicidad digitálica. Cuando se administran concomitantemente, se deben controlar estrechamente los niveles séricos de potasio.

Flucitosina

El uso concomitante de flucitosina puede aumentar la toxicidad de la flucitosina posiblemente aumentando su absorción celular y/o alterando su excreción renal.

Azoles (ej., ketoconazol, miconazol, clotrimazol, fluconazol, etc.) Estudios *in vitro* e *en vivo* en animales con la combinación de Amfotericina B e imidazoles, sugieren que los imidazoles pueden inducir resistencia fúngica a la Amfotericina B. La terapia combinada debe administrarse con precaución, especialmente en pacientes inmunocomprometidos.

Transfusiones de Leucocitos

Se ha informado toxicidad pulmonar aguda en pacientes que recibieron simultáneamente Amfotericina B intravenosa y transfusiones de leucocitos.

Otros Medicamentos Nefrotóxicos

El uso concomitante de Amfotericina B y otros medicamentos nefrotóxicos puede aumentar el potencial de toxicidad renal inducida por fármacos. Se recomienda una monitorización intensiva de la función renal en pacientes que requieren cualquier combinación de función renal. Se recomienda en pacientes que requieren cualquier combinación de medicamentos nefrotóxicos.

Relajantes Músculo Esqueléticos

La hipopotasemia inducida por Amfotericina B puede potenciar el efecto curariforme de los relajantes del músculo esqueléticos (p. ej., tubocurarina) debido a la hipopotasemia. Cuando se administran concomitantemente, se deben controlar estrechamente los niveles séricos de potasio.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo

Categoría B

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados sobre la Amfotericina B liposomal inyectable en mujeres embarazadas. Las infecciones fúngicas sistémicas se han tratado con éxito en mujeres embarazadas con Amfotericina B desoxicolato, pero el número de casos reportados ha sido pequeño. La Amfotericina B liposomal inyectable sólo debe usarse durante el embarazo si los posibles beneficios superan los riesgos potenciales involucrados.

Lactancia

Muchos fármacos se excretan en la leche humana. Sin embargo, no se sabe si la Amfotericina B liposomal inyectable se excreta en la leche humana. Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en los lactantes, se debe tomar la

decisión de suspender la lactancia o suspender el medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Algunos de los efectos indeseables de la Amfotericina B liposomal inyectable que se presentan pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sobredosis:

No se ha definido la toxicidad de la Amfotericina B liposomal inyectable debido a una sobredosis aguda. Si se produjera una sobredosis, suspenda la administración inmediatamente. Vigile cuidadosamente el estado clínico, incluida la función renal y hepática, los electrolitos séricos y el estado hematológico. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal no parecen afectar la eliminación de la Amfotericina B liposomal inyectable.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: J02AA01

Grupo farmacoterapéutico: J02AA J: Antiinfecciosos para uso sistémico, J02: Antimicóticos para uso sistémico, J02A: Antimicóticos para uso sistémico, J02AA: Antibióticos.

Mecanismo de Acción

La Amfotericina B, el ingrediente activo de la Amfotericina B Liposomal, actúa uniéndose al componente esterol, ergosterol, de la membrana celular de los hongos susceptibles. Forma canales transmembrana que conducen a alteraciones en la permeabilidad celular a través de los cuales los iones monovalentes (Na⁺, K⁺, H⁺ y Cl⁻) se escapan de la célula y provocan la muerte celular. Si bien la Amfotericina B tiene una mayor afinidad por el componente ergosterol de la membrana celular fúngica, también puede unirse al componente colesterol de las células de mamíferos, lo que provoca citotoxicidad. Se ha demostrado que la Amfotericina B Liposomal, la preparación liposomal de Amfotericina B, penetra la pared celular de formas tanto extracelulares como intracelulares de hongos susceptibles.

Actividad in Vitro in Vivo

La Amfotericina B liposomal ha mostrado una actividad in vitro comparable a la Amfotericina B contra los siguientes organismos; Especies de *Aspergillus* (*A.fumigatus*, *A.flavus*), *Candida* especies (*C.albicans*, *C.krusei*, *C.luxitania*, *C.parapsilosis*, *C.tropicales*), *Cryptococcus neoformans*, y *Blastomyces dermatitidis*. Sin embargo, no se han establecido técnicas estandarizadas para las pruebas de susceptibilidad a los agentes antifúngicos y los resultados de dichos estudios no necesariamente se correlacionan con el resultado clínico.

Resistencia al Fármaco

Se han aislado mutantes con susceptibilidad disminuida a la Amfotericina B de varias especies de hongos después de pases seriados en medios de cultivo que contienen el fármaco y de algunos pacientes que reciben terapia prolongada. Estudios de combinación de fármacos *in vitro* e *in vivo* sugieren que los imidazoles pueden inducir resistencia a la Amfotericina B. Sin embargo, no se ha establecido la relevancia clínica de la resistencia a los medicamentos.

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

El ensayo utilizado para medir la Amfotericina B en el suero después de la administración de Amfotericina B Liposomal no distingue la Amfotericina B que forma complejos con los fosfolípidos de la Amfotericina B liposomal de la Amfotericina B que no forma complejos. El perfil farmacocinético de la Amfotericina B después de la administración de Amfotericina B

liposomal se basa en las concentraciones totales en suero de Amfotericina B. El perfil farmacocinético de la Amfotericina B se determinó en pacientes con cáncer neutropénico febril y pacientes con trasplante de médula ósea que recibieron infusiones de 1 a 2 horas de 1 a 5 mg/kg/día de Amfotericina B Liposomal durante 3 a 20 días.

La farmacocinética de la Amfotericina B después de la administración de Amfotericina B Liposomal no es lineal, de modo que hay un aumento mayor que proporcional en las concentraciones séricas con un aumento de la dosis de 1 a 5 mg/kg/día.

Distribución

Según las concentraciones totales de Amfotericina B medidas dentro de un intervalo de dosificación (24 horas) después de la administración de Amfotericina B liposomal, la vida media fue de 7 a 10 horas. Sin embargo, según la concentración total de Amfotericina B medida hasta 49 días después de la dosificación de Amfotericina B liposomal, la vida media fue de 100 a 153 horas. La larga vida media de eliminación terminal probablemente se debe a una lenta redistribución desde los tejidos. Las concentraciones en estado estacionario generalmente se alcanzaron dentro de los 4 días posteriores a la administración.

Aunque variables, las concentraciones mínimas medias de Amfotericina B permanecieron relativamente constantes con la administración repetida de la misma dosis en el rango de 1 a 5 mg/kg/día, lo que indica que no hay acumulación significativa del fármaco en el suero.

Metabolismo

Se desconocen las vías metabólicas de la Amfotericina B después de la administración de Amfotericina B liposomal.

Excreción

El aclaramiento medio en estado estacionario fue independiente de la dosis. No se ha estudiado la excreción de Amfotericina B después de la administración de Amfotericina B liposomal.

Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal sobre la eliminación de Amfotericina B después de la administración de Amfotericina B Liposomal. Sin embargo, la Amfotericina B Liposomal se ha administrado con éxito a pacientes con insuficiencia renal preexistente.

Deterioro hepático

Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática sobre la eliminación de Amfotericina B después de la administración de Amfotericina B Liposomal.

Pacientes Pediátricos y Ancianos.

No se ha estudiado la farmacocinética de la Amfotericina B después de la administración de Amfotericina B Liposomal en pacientes pediátricos y de edad avanzada; sin embargo, la Amfotericina B Liposomal se ha utilizado en pacientes pediátricos y de edad avanzada.

Género y Etnia

Se desconoce el efecto del género o el origen étnico sobre la farmacocinética de la Amfotericina B después de la administración de Amfotericina B Liposomal.

Propiedades no clínicas

DESCRIPCIÓN

La Amfotericina B Liposomal inyectable es un producto liofilizado estéril para infusión intravenosa. La Amfotericina B Liposomal es un verdadero sistema de administración de fármacos liposomal bicapa única. Los liposomas son vesículas esféricas cerradas que se crean mezclando proporciones específicas de sustancias anfófilas tales como fosfolípidos y colesterol para que se organicen en múltiples membranas bicapa concéntricas cuando se hidratan en soluciones acuosas. Entonces se forman liposomas bicapa individuales mediante micro emulsificación de vesículas multilaminares utilizando un homogeneizador. La Amfotericina B Liposomal consiste en estos liposomas bicapa unilaminares con la Amfotericina B intercalada dentro de la membrana. Debido a la naturaleza y cantidad de sustancias anfófilas utilizadas y a la fracción lipofílica de la molécula de Amfotericina B, el fármaco es una parte integral de la estructura general de los liposomas. La Amfotericina B liposomal contiene verdaderos liposomas que tienen menos de 150 nm de diámetro.

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

No procede

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 2 de diciembre de 2024.