

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	AMFOTERICINA B LIPOSOMAL
Forma farmacéutica:	Suspensión para infusión IV
Fortaleza:	1 mg/mL
Presentación:	Estuche por un bulbo de vidrio incoloro con 50 mL.
Titular del Registro Sanitario, país:	LINDMED TRADE, S.L., La Habana, Cuba.
Fabricante, país:	LIFECARE INNOVATIONS PVT. LTD., Lucknow (U.P.), India.
Número de Registro Sanitario:	M-19-013-J02
Fecha de Inscripción:	18 de marzo de 2019
Composición:	
Cada mL contiene:	
Amfotericina B	1,0 mg
Lecitina	37,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar de 2 a 8 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Candidiasis invasiva grave: amfotericina B está indicado en el tratamiento de candidiasis invasiva grave. Micosis sistémicas graves: amfotericina B lipídica está indicado en el tratamiento de las micosis sistémicas graves en pacientes que no han respondido al tratamiento con anfotericina B convencional o con otros agentes antifúngicos sistémicos, en aquellos pacientes con insuficiencia renal u otras contraindicaciones al uso de anfotericina B convencional, o en pacientes que han desarrollado nefrotoxicidad debido a la anfotericina B.

Contraindicaciones:

Está contraindicado en pacientes que han desarrollado reacción de hipersensibilidad durante la administración previa de Anfotericina B i.v. o sus lípidos.

Precauciones y advertencias especiales:

Los parámetros renales, hepáticos y hematológicos junto con los niveles de electrolitos séricos deben ser monitoreados regularmente durante el tratamiento. Si se produce algún deterioro de estos parámetros, la administración del fármaco debe cesar inmediatamente. La dosificación posterior debe administrarse sobre la base de las parámetros aunque Anfotericina B liposomal i.v. Es más seguro que la anfotericina B convencional, pero si la creatinina supera el 2,5mg%, la dosis debe reducirse o discontinuarse hasta que la función mejora. Si existe hipocalcemia durante Anfotericina B i .v. la terapia debe ser tratada adecuadamente. Se debe monitorear los niveles de hepáticos en pacientes con alta bilirrubina o enzimas hepáticas (SGOT, SGPT) antes del tratamiento con el producto. Tratamiento, la dosis debe reducirse a 0,8 mg / kg de peso corporal al día. En recién nacidos, si se produce una caída en el volumen de células plaquetarias (PCV), se

debe tratar con transfusiones. Es esencial monitorear los niveles séricos de electrolitos. Si los valores del electrolito sérico están por debajo del rango normal.

Si el vómito es inducida por la terapia, la administración posterior de Anfotericina B liposomal se recomienda con el estómago vacío para minimizar las posibilidades de aspiración relacionada. No mezcle ningún fármaco, diluyente o fluido distinto de la solución salina normal estéril con el medicamento.

No utilice Anfotericina B i.v. si hay alguna evidencia de cristales, materiales extraños o Partícula extraña en envase. Se ha reportado anafilaxia con anfotericina B convencional. Se ha reportado broncoespasmo con Anfotericina B liposomal i.v. Y también se reportó que un paciente que sufrió broncoespasmo después de la anfotericina B convencional no sufrió broncoespasmo con Anfotericina B liposomal i.v.

Efectos indeseables:

En un estudio comparativo Anfotericina B liposomal resultó i.v. menos adversas y menos severas que los efectos adversos que la anfotericina B convencional. Fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, dolor de espalda, somnolencia, tromboflebitis, náuseas, vómitos, pecho, dolor, palpitaciones, apnea, broncoespasmo, hipopotasemia, caída de PCV y aumento de nivel de creatinina sérica que se producen con la anfotericina B convencional observado también con Anfotericina B liposomal i.v., pero en un grado mucho menor

Posología y modo de administración:

La dosis recomendada de Anfotericina B liposomal i.v. es de 1-3 mg / kg de peso corporal / día. En el ensayos clínicos más del 90% de los pacientes fueron tratados con éxito con 1mg / kg dosis. Anfotericina B liposomal i.v se ha utilizado en el tratamiento de la leishmaniasis visceral en una dosis de 1 mg / kg de peso corporal / día durante 21 días. Los resultados exitosos también han sido logrado con la dosis de 2 mg / kg de peso corporal / día durante 10 días (100% eficaz) o 3 mg / kg de peso corporal / día durante 7 días (tasa de éxito de 100% con casos no respondedora a -Leishmaniasis visceral). En casos difíciles de tratar, el médico puede recomendar la Tratamiento por más tiempo. Fungisoma se ha utilizado como dosis única alta de 10mg y 15mg / kg con alta tasa de éxito en la leishmaniasis visceral.

Los resultados de los estudios realizados hasta ahora indicaron el siguiente esquema de dosis como mg / kg peso corporal / día en las infecciones respectivas:

Candiduria	1 mg/kg/día por 3 Semanas
Candidemia	1 mg/kg/día por 4 Semana
Candidiasis Diseminada	1 mg/kg/día por 6 Semanas o más
Mucormycosis	1 mg/kg/ día por 6 Semanas o más
Aspergillosis	1 mg/kg/ día por 6 Semanas o más
Cryptococcal meningitis	1 mg/kg/ día por 6 Semanas o más

Pacientes pediátricos:

Anfotericina B liposomal i.v. Ha sido utilizado en recién nacidos prematuros y los niños hasta 12 años de la edad con seguridad. La dosis necesaria para tratar a estos bebés fue de 1 mg / kg y no se necesitó aceleración de la dosis.

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ninguna alteración de la dosis. Enfermedades renales y del hígado: Los pacientes con altos niveles de creatinina y que se les ha administrado Anfotericina B liposomal i.v. debe tenerse en cuenta que si se observa aumento de la creatinina después de la administración el medicamento, la dosis puede reducirse a 0,8 mg / kg de peso corporal al día. En pacientes con alta bilirrubina o enzimas hepáticas (SGOT, SGPT) la dosis de

Anfotericina B liposomal i.v. debe reducirse a 0,8 mg / kg de peso corporal al día. Otras alteraciones de la dosis o discontinuación deben ser individualizadas.

Modo de Preparación para la Administración
La botella sin abrir debe ser sonicada según las instrucciones dadas a continuación.

Procedimiento:

1. La botella de Anfotericina B liposomal está sujeta en el soporte.
2. El soporte con viales se coloca en el baño de sonicador.
3. El sonicador se llena con agua refrigerada. El nivel de agua debe ser ligeramente superior al nivel de fármaco en la botella, asegurándose de que la botella debe estar siempre por encima del nivel del agua. La botella debe quedar fijada en todo el tiempo durante la sonicación.
4. Pueden sonicarse 2 botellas a la vez.
5. El sonicador se enciende y funciona durante 45 minutos (el temporizador está preajustado para 45 minutos)

Dilución de Anfotericina B liposomal

Dilución de Anfotericina B liposomal i.v. Generalmente no se requiere excepto para la dosis de prueba, los neonatos y niños, y pacientes que sufren efectos secundarios de Anfotericina B liposomal i.v. tales como fiebre.

La dilución, cuando se requiera, se debe hacer sólo con refrigerados y solución salina estéril. A cada ml de Anfotericina B liposomal 1-4 ml de solución salina normal estéril

I.P. puede ser añadido. Sin embargo, para dosis de prueba y neonatos, manéjese con cuidado. En los adultos usualmente 50 mg de fármaco se diluye con 50 a 100 ml de solución salina. Para neonatos y niños, mientras se diluye Anfotericina B liposomal i.v. con solución salina normal, el médico debe tener en cuenta el volumen de líquido y el contenido sodio que puede ser infundido. La velocidad de infusión también debe ser regulada conforme al requerimiento de fluido.

Dosificación

La dosis recomendada de Anfotericina B liposomal i.v. es de 1-3 mg / kg de peso corporal / día. En los ensayos clínicos más del 90% de los pacientes fueron tratados con éxito con 1mg / kg dosis. Anfotericina B liposomal i.v se ha utilizado en el tratamiento de la leishmaniasis visceral en una dosis de 1 mg / kg de peso corporal / día durante 21 días. Los resultados exitosos también han sido logrados con la dosis de 2 mg / kg de peso corporal / día durante 10 días (100% eficaz) o 3 mg / kg de peso corporal / día durante 7 días (tasa de éxito de 100% con casos no respondedores a -Leishmaniasis visceral). En casos difíciles de tratar, el médico puede recomendar el Tratamiento por más tiempo. Fungisoma se ha utilizado como dosis única alta de 10mg y 15mg / kg con alta tasa de éxito en la leishmaniasis visceral.

Los resultados de los estudios realizados hasta ahora indicaron el siguiente esquema de dosis como mg / kg peso corporal / día en las infecciones respectivas:

Candiduria	1 mg/kg/día por 3 Semanas
Candidemia	1 mg/kg/día por 4 Semanas
Candidiasis Diseminada	1 mg/kg/día por 6 Semanas o más
Mucormycosis	1 mg/kg/ día por 6 Semanas o más
Aspergillosis	1 mg/kg/ día por 6 Semanas o más
Cryptococcal meningitis	1 mg/kg/ día por 6 Semanas o más

Pacientes pediátricos:

Anfotericina B liposomal i.v. Ha sido utilizado en recién nacidos prematuros y los niños hasta 12 años de la edad con seguridad. La dosis necesaria para tratar a estos bebés fue de 1 mg / kg y no se necesitó aceleración de la dosis.

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ninguna alteración de la dosis.

Enfermedades renales y del hígado: Los pacientes con altos niveles de creatinina y que se les ha administrado Anfotericina B liposomal i.v. debe tenerse en cuenta que si se observa aumento de la creatinina después de la administración el medicamento, la dosis puede reducirse a 0,8 mg / kg de peso corporal al día. En pacientes con alta bilirrubina o enzimas hepáticas (SGOT, SGPT) la dosis de Anfotericina B liposomal i.v. debe reducirse a 0,8 mg / kg de peso corporal al día. Otras alteraciones de la dosis o discontinuación deben ser individualizadas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El uso de Anfotericina B i.v. permite superar la nefrotoxicidad relacionada con la dosis de anfotericina B, permitiendo así el uso concomitante de fármacos nefrotóxicos

y supresores de la médula ósea con las debidas precauciones y según criterio médico.

Interacciones medicamentosas debidas a una posible hipopotasemia con Anfotericina B liposomal i.v. Debe tenerse en cuenta el manejo adecuado en los casos de hipocalcemia.

Uso en Embarazo y lactancia:

Debe ser administrada después de comprobar la relación riesgo/ beneficios para la seguridad en embarazadas y lactancia.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

El producto 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 Anfotericina B liposomal 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. No es dializable.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: J02AA01 Antibióticos

Grupo farmacoterapéutico: fármaco antifúngico y antileishmanial para i.v. Infusión.

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción: La anfotericina B se une a los esteroides en las membranas celulares y crea poros resultando en lisis y muerte celular. Papel de la afinidad relativa de Anfotericina B al colesterol de las células humanas y ergosterol en las células fúngicas

En Anfotericina B liposomal Mediar el suministro dirigido de anfotericina B a hongos

Patógenos. La encapsulación liposómica de anfotericina B permite-

El objetivo de la administración de anfotericina B y, por tanto, mejora la eficacia.

Orientación óptima entrega de drogas a las células de hongos ayuda a reducir la dosis.

Los liposomas especialmente diseñados ayudan a evitar la administración excesiva de anfotericina B a humanos y ayuda a reducir la nefrotoxicidad.

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

Anfotericina B se administra a los pacientes como infusión.i.v. Lenta.

La farmacocinética de Anfotericina Bi .v. fue evaluada en seres humanos:

Los parámetro de la farmacocinética para una dosis de 1 mg / kg de peso corporal son

$T_{1/2} \beta$ (h) 17.2 ± 1.76

β (h-1) 0.042 ± 0.004

Área bajo la curva ($\mu\text{g h/ml}$) 11.426 ± 0.914
Aclaramiento Total (ml/h/kg) 91.7 ± 8.9
Volumen de distribución (ltr) 2.285 ± 0.304
Concentración del pico ($\mu\text{g/ml}$) 1.012 ± 0.055
Concentración del canal ($\mu\text{g/ml}$) 0.237 ± 0.017

Las concentraciones de pico y de canal de Anfotericina B convencionales fueron 0,9 y 0,28 $\mu\text{g/ml}$.

Farmacocinética después de la administración de múltiples dosis de Anfotericina B i.v. en los adultos

Concentración del pico ($\mu\text{g/ml}$) 1.66 ± 0.19
Concentración del canal ($\mu\text{g/ml}$) 0.48 ± 0.07

Distribución:

Distribución de tejidos de Anfotericina B liposomal Fue investigado en condiciones normales y los ratones infectados con hongos y leishmanias. En comparación con la absorción del fármaco, Anfotericina B i.v. muestra una concentración muy alta de anfotericina B en una hora en animales normales e infectados con aspergillus. 24 horas después de la administración de Anfotericina B liposomal, la concentración del fármaco sigue siendo muy alta en el pulmón y Ricos en macrófagos. En contraste, el riñón tenía altos niveles de anfotericina B después de la. Infusión de anfotericina B convencional e inferior con Anfotericina B liposomal i.v. En 1 hora de la inyección. Con Anfotericina B i.v. marcado con grupo $^{99\text{m}}\text{Tc}$. El porcentaje de absorción por el hígado varió Entre 80,62 - 11,27% desde el momento de la inyección (Barrido dinámico de 0,5 h) hasta 24 h (P.i.), lo que sugiere que el fármaco permaneció en circulación durante 4 horas en condiciones significativas de concentración y niveles reducidos a partir de entonces. La absorción de fármaco en los riñones fue más alto en la fase inicial, es decir, 5,67%. Sin embargo, se redujo con el tiempo hasta el 0,86% en el riñón al final de 24 horas, lo que sugiere que la excreción de la droga fue normal del cuerpo.

Biotransformación y eliminación:

El metabolismo y la excreción de la anfotericina B y la anfotericina B liposomal están bien estudiadas y establecidas. La anfotericina B en el liposoma se excreta sin cambios sin metabolizarse. La anfotericina B liposomal produce exposiciones plasmáticas más altas y permanece De plasma en comparación con la anfotericina B. Anfotericina B i.v. tiene significativamente mayor volumen de distribución. Encapsulación de anfotericina B en liposomas cambia significativamente la distribución y excreción de Anfotericina B.

El fármaco se secuestra en los liposomas circulantes, dentro de los macrófagos y dentro compartimentos de tejidos profundos y pueden explicar estas diferencias entre distribución y excreción y esto disminuye notablemente la excreción de droga en orina y heces.

Datos de seguridad preclínicos

En estudios con animales, DL50 de Anfotericina B liposomal Fue encontrado por lo menos 25 veces mayor que la de la anfotericina B-desoxicolato que muestra dosis muchos mayores de Anfotericina B i.v. para estar seguro. En ratones infectados con aspergillus, Anfotericina B liposomal aumento de la supervivencia a 80% en comparación con el 13% de supervivencia después de anfotericina B deoxicolato. En animales con neumonía por aspergilo, la concentración de anfotericina B fue mayor en los pulmones después de la administración de Anfotericina B liposomal i.v. y se mantuvieron altos los niveles durante más tiempo en comparación con los que se obtuvieron después de la administración de anfotericina B Deoxicolato DL50 de Anfotericina B liposomal i.v. Se ha llevado a cabo en cada etapa del desarrollo y se encuentra que posee valores más altos que el de Anfotericina B. Anfotericina B Liposomal es más seguro que la Anfotericina B convencional.

No se realizaron estudios de Toxicidad crónica de dosis repetidas y otras toxicidades como genotoxicidad, carcinogenicidad, toxicidad reproductiva y de desarrollo para Anfotericina B convencional. Los estudios de anfotericina B Liposomal estuvieron en uso clínico durante más de 10 años en el momento del lanzamiento de Anfotericina B liposomal tras el inicio de la comercialización en 2006 se repitió la DL50 y se encontró que era $> 60 \text{ mg / kg}$. Los

animales no pueden recibir más de 60 mg / kg ya que morirían por sobredosis de volumen.
Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:
Fecha de aprobación/ revisión del texto: 18 de marzo de 2019.