



AMPHOCIL[®] 100

I. B. 1 – FICHA TÉCNICA:

1.- DENOMINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

AMPHOCIL[®]

2.- COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial liofilizado para reconstitución contiene: Anfotericina B 5,060% (p/p)

3.- FORMA FARMACÉUTICA

Anfotericina B USP, al 5% (p/p), liofilizada para reconstitución. Cada vial contiene 50 mg (50.000 U.I.) o 100 mg (100.000 U.I.) de Anfotericina B USP, formando un complejo con el sulfato sódico de colesteroilo.

4.- DATOS CLÍNICOS

4.1.- Indicaciones terapéuticas.

Tratamiento de aspergillosis invasiva en pacientes con insuficiencia renal o toxicidad inaceptable lo que impide el uso de Anfotericina B en dosis efectivas y en pacientes donde el anterior tratamiento sistémico antifúngico ha fallado.

4.2.- Posología y forma de administración.

Posología:

Vía intravenosa.

El tratamiento puede comenzar con una dosis diaria de 1,0 mg/kg de peso corporal, que irá aumentando hasta alcanzar la dosis recomendada de 3,0-4,0 mg/kg según precise. En algunos pacientes se han llegado a alcanzar dosis de 6 mg/kg. La posología debe ajustarse a las necesidades individuales de cada paciente. La dosis acumulada media en estudios clínicos fue de 3,5g, siendo la mediana de la duración de los tratamientos de 16 días. Un 10% de los pacientes recibieron 13 g o más Amphocil durante un periodo de 27 a 409 días.

Administración:

Amphocil se administra mediante infusión intravenosa a una velocidad de 1-2mg/kg/hora. Si el paciente experimenta reacciones agudas o no puede tolerar el volumen de infusión, puede ampliarse el tiempo de administración. Los pacientes que hayan sufrido con anterioridad reacciones adversas relacionadas con la infusión pueden ser tratados previamente con p.ej., paracetamol, antihistamínicos, antieméticos.

Pacientes pediátricos:

Se ha tratado un número limitado de pacientes pediátricos con Amphocil a dosis diarias (mg/kg) similares a las utilizadas en los adultos. No se han comunicado acontecimientos adversos inhabituales.

CORREO ELECTRÓNICO

sugerencias_ft@aemps.es

Se atenderán exclusivamente incidencias informáticas sobre la aplicación CIMA (<https://cima.aemps.es>)

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID

Pacientes ancianos

Se ha tratado un número limitado de pacientes ancianos con Amphocil. Los datos existentes no indican la necesidad de tomar precauciones especiales o de recomendar una posología específica en estos pacientes.

4.3.- Contraindicaciones.

Amphocil no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de sus componentes, salvo que, en opinión de su médico, las ventajas de utilizar Amphocil superen los riesgos de hipersensibilidad.

4.4.- Advertencias y precauciones especiales de uso.

Es aconsejable, al igual que al comenzar todo nuevo tratamiento, utilizar una dosis de prueba inmediatamente antes de administrar la primera dosis; se debe administrar durante 10 minutos una pequeña cantidad del fármaco (p. ej. 20 ml de una solución que contenga 0,1 g por litro) y observar cuidadosamente al paciente durante los 30 minutos siguientes.

En el tratamiento de pacientes diabéticos:

Debe tenerse en cuenta que cada vial de Amphocil contiene lactosa monohidrato.

En el tratamiento de pacientes sometidos a diálisis renal:

Amphocil debe administrarse solo al final de cada periodo de diálisis. Es conveniente realizar con regularidad un control de los electrolitos séricos, especialmente de potasio y magnesio.

4.5.- Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

No se han comunicado interacciones entre Amphocil y otros fármacos, incluida la ciclosporina. Sin embargo, debe administrarse con precaución en pacientes que están siendo tratados concomitantemente con fármacos que han demostrado su capacidad de interacción con la Anfotericina B convencional, tales como los fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, cisplatino y pentamidina), los corticosteroides y la corticotropina (ACTH) que pueden aumentar la hipocalcemia y los glucósidos digitálicos, los relajantes musculares y los agentes antiarrítmicos, cuyos efectos pueden potenciarse en presencia de hipocalcemia.

No se ha estudiado el empleo de Amphocil con flucitosina. En el caso de la Anfotericina B, se ha publicado la existencia de un sinergismo entre ésta y la flucitosina, produciendo la Anfotericina B un aumento de la toxicidad de la flucitosina al incrementar su captación celular e impedir su excreción renal.

4.6- Embarazo y lactancia.

Embarazo:

Los estudios toxicológicos de reproducción animal no han puesto de manifiesto signos de daño fetal. Aunque el principio activo, la Anfotericina B, se utiliza ampliamente desde hace muchos años sin que hayan manifestado consecuencias patológicas, no se dispone de datos adecuados sobre la seguridad de Amphocil en el embarazo humano. Por consiguiente, se recomienda evitar el empleo de Amphocil durante el período de gestación, a menos que los beneficios esperados superen el riesgo potencial para el feto.

Madres lactantes:

Se desconoce si la Anfotericina B se excreta en la leche materna humana. Debe considerarse la posibilidad de interrumpir la lactancia mientras dure el tratamiento con Amphocil.

4.7.- Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria.

No procede en la indicación actual o uso esperado

4.8.- Reacciones adversas.

En general, el médico debe controlar al paciente en busca de cualquier efecto adverso asociado a la Anfotericina B convencional. La aparición de reacciones adversas no suele impedir la finalización del tratamiento. Deben tomarse precauciones en aquellos casos en los que está indicada la aplicación de dosis elevadas o de un tratamiento prolongado.

Pueden producirse reacciones agudas como fiebre, escalofríos y rigidez. También se ha publicado la presentación de reacciones anafilactoides, como hipertensión, taquicardia, broncoespasmo, disnea, hipoxia e hiperventilación. La mayoría de las reacciones agudas se tratan satisfactoriamente reduciendo la velocidad de infusión y administrando rápidamente antihistamínicos y corticosteroides adrenales. Los efectos anafilactoides graves pueden requerir la suspensión del tratamiento con Amphocil y la aplicación de un tratamiento adicional de apoyo (p.ej. adrenalina).

Los estudios clínicos realizados hasta el momento han puesto de manifiesto que Amphocil es menos nefrotóxico que la Anfotericina B convencional. Los niveles séricos de creatinina tienden a mantenerse estables a lo largo del tratamiento, incluso en pacientes con insuficiencia renal. Los sujetos que desarrollaron una insuficiencia renal durante el tratamiento con Anfotericina B convencional se estabilizaron o mejoraron al sustituir este fármaco por Amphocil. Los casos de reducción de la función renal imputable a Amphocil fueron escasos. Sin embargo, al igual que con la Anfotericina B convencional, es preciso controlar con particular atención la función renal de los pacientes que estén siendo tratados simultáneamente con fármacos nefrotóxicos.

No existen datos que demuestren inequívocamente la inducción de toxicidad hepática por parte de Amphocil. Las variaciones de los niveles de fosfatasa alcalina y bilirrubina fueron infrecuentes.

En ocasiones se observaron variaciones de la coagulación, trombocitopenia e hipomagnesemia. La anemia, que es solo un efecto adverso muy común durante el tratamiento con Anfotericina B convencional, se desarrolló sólo en el 2,5% de los pacientes tratados con Amphocil.

Otros efectos adversos registrados fueron náuseas, vómitos, hipertensión, cefalea, dolor de espalda, diarrea y dolor abdominal.

4.9.- Sobredosificación.

En caso de sobredosificación, debe suspenderse la administración de Amphocil, evaluando cuidadosamente la situación clínica del paciente (función renal, hepática y cardíaca, estado hematológico, electrolitos séricos) e instaurando un tratamiento sintomático.

5.- PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1.- Propiedades farmacodinámicas

La Anfotericina B es un antibiótico poliénico macrocíclico aislado a partir de cultivos de *Streptomyces nodosus*. Tiene una alta afinidad por el ergosterol, el principal esteroide de las membranas celulares de los hongos, y una menor afinidad por el colesterol, el esteroide predominante en las membranas celulares de los mamíferos. La unión Anfotericina B al ergosterol produce la lesión de la membrana citoplasmática del hongo, aumentando la permeabilidad de la membrana y ocasionando finalmente la muerte celular. Las membranas de las células de los mamíferos también contienen esteroides, por lo que se ha sugerido que el daño causado por la Anfotericina B a las células humanas se produce siguiendo un modo de acción similar al que tiene lugar en las células micóticas. Se considera que Amphocil presenta el mismo modo de acción de la Anfotericina B convencional, pero con menor toxicidad.

Amphocil es una nueva formulación de la Anfotericina B basada en su afinidad singular por los esteroides. Amphocil es un complejo estable de Anfotericina B y sulfato monosódico de colesterol, un metabolito del colesterol de origen natural. La Anfotericina B y el sulfato monosódico de colesterol se unen a una proporción casi equimolar para formar micropartículas uniformes discoides. Amphocil no es una formulación liposómica, sino una dispersión coloidal de Anfotericina B y sulfato sódico de colesterol.

Estudios farmacológicos han indicado que, en general, Amphocil es equivalente *in vitro* a la Anfotericina B convencional frente a una serie de hongos patógenos. Se toleran dosis más elevadas de Amphocil, es decir que generalmente es más eficaz en la erradicación de infecciones producidas por hongos que la Anfotericina B convencional en distintos modelos *in vivo*.

5.2.- Propiedades farmacocinéticas

Estudios farmacocinéticos realizados en animales demuestran que Amphocil y Anfotericina B convencional se distribuyen de manera notablemente diferente. Se han observado menores niveles plasmáticos pico de Anfotericina B y mayores valores del área total bajo la curva después del tratamiento con Amphocil, en relación con dosis comparables de Anfotericina B convencional. El hallazgo de concentraciones más elevadas de Anfotericina B en hígado, bazo y médula ósea tras la administración de Amphocil no se acompañó de un aumento de la toxicidad en dichos órganos. Los niveles en riñón, uno de los órganos más sensibles a la toxicidad de la Anfotericina B convencional, fueron 4 o 5 veces menores tras el tratamiento con Amphocil y se correlacionaron con una reducción de la nefrotoxicidad, en comparación con la anfotericina convencional. Las concentraciones plasmáticas máximas de anfotericina B fueron menores en los animales tratados con Amphocil. La semivida terminal fue más larga en los animales tratados con Amphocil debido a la acumulación de anfotericina B en el hígado y a su lenta liberación posterior.

En los pacientes con trasplante de médula ósea tratados con Amphocil a dosis de 0,5 a 8,0 mg/kg/día, se observó un aumento del volumen de distribución (V_D) y del aclaramiento plasmático total (Cl_t) a medida que se incrementaba la dosis. Los valores medios de V_D , Cl_t y semivida terminal con dosis $<2,0$ mg/kg fueron 2,25 l/kg, 0,0855 l/h/kg y 22,1 h, respectivamente. Los valores medios con dosis $>2,0$ mg/kg fueron 3,61 l/kg, 0,116 l/h/kg y 27,2 h, respectivamente. Las concentraciones máximas de estado de equilibrio alcanzadas con distintas posologías oscilaron entre 658 y 6212 $\mu\text{g/l}$ con dosis de 0,5 a 8,0 mg/kg, respectivamente. No se observaron indicios de acumulación continuada de Amphocil a la dosis de 8,0 mg/kg/día. No se apreció un cambio neto en la función renal a lo largo del tratamiento con Amphocil (de 1 a 108 días, con una mediana de 28 días).

5.3.- Datos preclínicos sobre seguridad (Propiedades toxicológicas)

5.3.1. Potencial mutagénico.

Se demostró que Amphocil era en general menos tóxico que la anfotericina B convencional en una serie de estudios realizados administrando dosis agudas y repetidas, con un aumento de 4 a 5 veces en el margen de seguridad. No se observaron toxicidades específicas tras el tratamiento con Amphocil en relación con la Anfotericina B convencional. La nefrotoxicidad se redujo durante el tratamiento con Amphocil, incluso con dosis 4 a 5 veces mayores que la dosis tóxicas de la anfotericina B convencional. Se apreció la acumulación de anfotericina B en el hígado tras la administración de Amphocil; sin embargo, no se encontraron signos asociados de un aumento de la hepatotoxicidad en comparación con la anfotericina B convencional. Los ensayos *in vivo* e *in vitro* sobre la inducción de mutaciones génicas y cromosómicas resultaron negativos para la anfotericina B. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con la anfotericina B ni con Amphocil. Hasta el momento no hay informes clínicos de carcinogenicidad asociada con la administración de anfotericina B. En estudios embriofetales en ratas y conejos, a dosis de 2,5 mg/kg/día o superiores, se observó toxicidad en las madres, evidenciada por reducción del aumento de peso y pérdida de apetito. No se produjeron efectos adversos sobre el desarrollo embriofetal con dosis de hasta 10 mg/kg/día. No existen datos específicos respecto al efecto de Amphocil sobre la fertilidad humana, pero en estudios de toxicidad de hasta 13 semanas de duración (en ratas y perros) administrando dosis múltiples no se observó ningún efecto sobre la histología ovárica ni testicular. Aunque no se dispone de estudios sobre Amphocil, la anfotericina B no se asocia con la aparición de efectos peri o postnatales.

6.- DATOS FARMACÉUTICOS

6.1.- Relación de excipientes

Cada vial del producto liofilizado contiene los siguientes excipientes:

Sulfato sódico de colesteroilo
Trometamina
Edetato disódico
Ácido clorhídrico
Lactosa monohidrato

6.2.- Incompatibilidades

No reconstituir el polvo liofilizado con suero salino o soluciones de dextrosa. No añadir suero salino o electrolitos al concentrado reconstituido, ni mezclar con otros fármacos.

Si se administra a través de una vía intravenosa ya existente, se debe lavar ésta con dextrosa al 5% para inyectables antes de proceder a la infusión de Amphocil, o bien utilizar una vía distinta.

La utilización de una solución diferente a las recomendadas o la presencia de un agente bacteriostático (p.ej. alcohol bencílico) en la solución puede causar la precipitación de Amphocil.

No se debe utilizar una solución que muestre signos de precipitación o presencia de partículas. Debe practicarse siempre una técnica aséptica estricta durante el proceso de reconstitución y dilución, ya que en el fármaco liofilizado o en las soluciones utilizadas para la reconstitución y dilución no se incluyen conservantes.

6.3.- Periodo de validez

Los viales no abiertos del material liofilizado tienen un periodo de validez de 24 meses y deben conservarse a menos de 30°C. Una vez reconstituido, el fármaco debe refrigerarse a 2-8°C y utilizarse dentro de las 24 horas siguientes. No se debe congelar. Después de su dilución con dextrosa al 5% para inyectables, la infusión debe conservarse en frigorífico (2-8°C) y utilizarse antes de 24 horas. Deben desecharse los viales utilizados parcialmente.

6.4.- Precauciones especiales de almacenamiento

Conservar a temperaturas inferiores a 30°C.

6.5.- Naturaleza y contenido del envase

El envase es un vial de vidrio moldeado de tipo I, el tapón es de butilo gris del tipo empleado en el proceso de liofilización, y la tapa es un anillo de aluminio por cuya parte superior, de polipropileno verde o amarillo, se puede abrir.

6.6.- Instrucciones de uso/manipulación

Amphocil se debe reconstituir añadiendo agua estéril para inyectables, utilizando una jeringuilla estéril y una aguja de calibre 20.

A continuación se debe inyectar rápidamente dentro del vial:

50 mg/vial - 10 ml de agua estéril para inyectables
100 mg/vial -20 ml de agua estéril para inyectables

Agitar el vial suavemente con la mano haciéndolo rotar al mismo tiempo, hasta que el líquido amarillo se haga transparente. Debe tenerse en cuenta que el líquido puede ser opalescente. El líquido de cada vial reconstituido debe contener 5 mg de anfotericina B por ml. Para la infusión, diluir hasta obtener una concentración final de 0,625 mg/ml mediante la dilución de 1 volumen de Amphocil reconstituido con 7 volúmenes de dextrosa al 5% para inyectables.

6.7.- Nombre o razón social y domicilio permanente o sede social del titular de la autorización de comercialización.

LABORATORIOS FARMATEC INVESTIGACIÓN, S.L.
C/ París 120 1º 2ª
08036 Barcelona

7.- FECHA DE APROBACIÓN DE LA FICHA TÉCNICA



I.B. –MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO PROPUESTO