

# VALMISTEYHTEEN VETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fungizone 50 mg infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Amfoterisiini B 50 mg.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, liuosta varten.

Amfoterisiini B on keltainen jauhe, joka ei liukene veteen. Natriumdesoksykolaattia ja fosfaattipuskuria lisäämällä Fungizone - infuusiokuiva-aineesta saadaan kolloidinen liukoinen tuote, joka on tarkoitettu annettavaksi laskimonsisäisesti.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Yleistyneet, disseminoituneet tai syvät sieni-infektiot, kuten kokkidioidomykoosi, kryptokokkoosi, yleistynyt kandidiaasi, histoplasmoosi, eteläamerikkalainen leishmanioosi ja pohjois- ja eteläamerikkalainen blastomykoosi.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Parenteraalista Fungizone-lääkitystä tulisi käyttää ainoastaan mahdollisesti henkeä uhkaavien sieni-infektioiden hoitoon sairaalassa ja tarkan kliinisen valvonnan alaisena. Fungizone annetaan *hitaana* laskimonsisäisenä infuusiona vähintään kahden, mieluiten kuuden tunnin aikana ja noudattaen tavanomaisia laskimonsisäiseen lääkitykseen liittyviä varotoimenpiteitä.

Koska potilaiden sietokyky vaihtelee suuresti, on annos sovittava yksilöllisesti. Intoleranssi voidaan testata antamalla laskimonsisäisesti 1 mg 20 ml:ssa 50 mg/ml glukoosi-infuusionestettä 20 - 30 minuutin aikana. Ruumiinlämpö, pulssi, hengitys ja verenpaine merkitään muistiin 2 - 4 tunnin ajan. Lääkitys aloitetaan yleensä 0,25 mg/kg vuorokausiannoksella. Potilaille, joilla on vaikea ja nopeasti paheneva sieni-infektio, voidaan antaa 0,3 mg/kg. Annosta lisätään asteittain 5 - 10 mg:lla vuorokaudessa *enintään 1 mg:aan/kg* ja ylläpidetään suurimmalla tasolla, joka ei aiheuta toksisia oireita (päänsärkyä, pahoinvointia, oksentelua tai veren ureatyyppipitoisuuden tai seerumin kreatiinipitoisuuden nousua).

Vaikeasti sairailta potilailla, joilla 1 mg/kg vuorokausiannoksella ei saavuteta vastetta, voidaan annosta nostaa varovaisesti ja asteittain *enintään tasolle 1,5 mg/kg kahden päivän välein*, mikäli toksisia vaikutuksia ei ilmene. *Missään olosuhteissa ei 1,5 mg/kg:n kokonaisvuorokausiannosta tule ylittää.*

**VAROITUS: missään olosuhteissa kokonaisvuorokausiannoksen ei tule ylittää 1,5 mg/kg. Amfoterisiini B:n yliannostus voi johtaa jopa kuoleman aiheuttavaan sydämen ja hengityksen pysähtymiseen (ks. kohta 4.4).**

Kun potilaan tilan havaitaan paranevan, voidaan lääke antaa joka toinen päivä päivittäisen annostelun

asemesta, mikäli toksisia vaikutuksia ilmenee.

Lääkityksen kesto riippuu infektiotyypistä ja infektion vakavuudesta. Syvissä mykooseissa hoito voi kestää 6 - 12 viikkoa tai pitempäänkin. Lyhyemmät lääkekuurit vaikuttavat huonommin, ja tuloksena voi olla taudin uusiutuminen.

Liuksen valmistaminen, ks. kohta 6.6.

### 4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys amfoterisiini B:lle tai muulle valmisteen aineosalle.

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

**VAROTOIMENPIDE** Fungizone-valmisteen tahattoman yliannostuksen välttämiseksi, joka voi johtaa jopa kuoleman aiheuttavaan sydämen ja hengityksen pysähtymiseen. **Varmista lääke valmisteen nimi ja annos ennen valmisteen antamista, erityisesti jos määrätty annos ylittää 1,5 mg/kg** (ks. kohdat 4.2 ja 4.9).

Nopean, alle tunnin kuluessa annetun infuusion on erityisesti munuaisten vajaatoimintapotilailla havaittu olevan yhteydessä hyperkalemiaan ja sydämen rytmihäiriöihin, minkä vuoksi sitä on vältettävä.

Lääkityksen aikana on munuaisten ja maksan toiminta on tarkistettava usein, ja elektrolyytti- (erityisesti magnesiumia ja kaliumia) ja veriarvoja tulee seurata säännöllisesti. Alussa, kun annosta nostetaan, seerumin urea ja kreatiniini olisi määritettävä joka toinen päivä, ja myöhemmässä vaiheessa vähintään kerran viikossa. Jos seerumin ureapitoisuus nousee yli 14,2 mmol/iin/l ja seerumin kreatiniini yli 265 mikromol:iin/l, on hoito keskeytettävä, kunnes arvot ovat palautuneet normaaleiksi (tavallisesti 1 - 2 viikon kuluessa).

Jos munuaisvaurioita ilmenee, annosta on pienennettävä 20 - 30 prosentilla *tai* kokonaisvuorokausiannos annetaan joka toinen päivä *tai* hoito keskeytetään tarvittaessa 1 - 2 viikoksi, mikäli taudin kulku sen sallii.

Mikäli hoito keskeytetään yli 7 vuorokaudeksi, se on aloitettava uudelleen 0,25 mg/kg:n annoksella ensimmäisenä päivänä, minkä jälkeen annos nostetaan asteittain optimitasolle (ks. Annostus ja antotapa).

Mikäli infuusion aikana ilmenee erittäin voimakas reaktio, on hoito keskeytettävä 15 minuutiksi, jotta potilas ehti toipua. Jos reaktio toistuu, hoitoa jatketaan vasta seuraavana päivänä, jolloin annosta pienennetään.

#### *Pediatriset potilaat*

Fungizone-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu riittävässä ja hyvin kontrolloiduissa tutkimuksissa. Pediatristen potilaiden systeemisten sieni-infektioiden hoidon yhteydessä ei ole ilmoitettu epätavallisia haittavaikutuksia.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muu nefrotoksinen lääkitys saattaa lisätä munuaistoksisuuden mahdollisuutta, ja siksi tällaista lääkitystä tulee käyttää samanaikaisesti vain erittäin varoen.

Kortikosteroidit ja kortikotropiini voivat voimistaa amfoterisiini B:n aiheuttamaa hypokalemiaa. Samanaikainen amfoterisiini B -lääkitys voi vaikuttaa kaikkien sellaisten lääkkeiden vaikutukseen tai toksisuuteen, joiden vaikutusta tai toksisuutta hypokalemia lisää, kuten digitalisglykosidit tai luurankolihasrelaksantit.

Flusitosiinin toksisuus voi lisääntyä, mikä saattaa perustua siihen, että amfoterisiini B lisää sen soluunottoa ja/tai estää sen erittymistä munuaisten kautta.

Akutteja keuhkoreaktioita on havaittu potilailla, joille on annettu amfoterisiini B:tä leukosyyttiirron aikana tai heti sen jälkeen, minkä vuoksi näiden infuusioiden välillä olisi oltava mahdollisimman pitkä väli ja keuhkojen toimintaa on seurattava.

#### 4.6 Raskaus ja imetys

*Raskaus:* Kliinistä kokemusta raskaana olevilla naisilla on vain rajoitetusti. Vaikka eläintutkimuksissa ei ole havaittu mitään sikiövaurioihin viittaavaa, Fungizonea tulisi käyttää raskauden aikana ainoastaan silloin, kun se on ehdottoman välttämätöntä.

*Imetys:* Ei tiedetä, erittykö amfoterisiini B äidinmaitoon. Tämän vuoksi imetystä ei suositella.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Ottaen huomioon haittavaikutukset (ks. kohta 4.8) ajamista tai koneiden käyttöä ei suositella.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Yleiset ja ruoansulatuskanavan haittavaikutukset ovat yleisiä, etenkin hoidon alussa, kuten myös munuaistoiminnan häiriöt, jotka tavallisesti lievittyvät hoidon loputtua. Injektiokohdan paikallisreaktiot, kuten kipua ja tromboflebiitti, ovat tavallisia.

Alla olevat haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja yleisyyden\* mukaan käyttäen seuraavaa käytäntöä: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000 - < 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Veri ja imukudos</b>	
Yleiset	anemia
Tuntematon	agranulosytoosi, veren hyytymismekanismin häiriöt, eosinofilia, leukosytoosi, leukopenia, trombosytopenia
<b>Sydän</b>	
Tuntematon	rytmihäiriöt, mukaan lukien kammiovärinä, sydänpysähdys ja sydämen vajaatoiminta
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Tuntematon	kuurous, korvien soiminen ja huimaus
<b>Silmät</b>	
Tuntematon	epätarkka näkö, kaksoiskuvat
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleiset	pahoinvointi, oksentelu
Tuntematon	dyspepsia, vuotava gastroenteriitti, ylävatsakipu, ripuli, veriulosteet
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleiset	vilunväristykset, kuume
Melko harvinaiset	flush-reaktio

Tuntematon	kipu, huonovointisuus ja kipu pistokohdassa, johon liittyy tai ei liity laskimotulehdus tai laskimontukkotulehdus
<b>Maksa ja sappi</b>	
Yleiset	maksan toimintahäiriöt
Tuntematon	akuutti maksan vajaatoiminta, keltatauti
<b>Immuunijärjestelmä</b>	
tuntematon	anafylaktiset reaktiot
<b>Tutkimukset</b>	
Hyvin yleiset	hypokalemia, kohonnut veren kreatiniini
Tuntematon	hyperkalemia, painon lasku
<b>Aineenvaihdunta ja ravitse mus</b>	
Yleiset	hypomagnesemia
Tuntematon	ruokahaluttomuus
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Tuntematon	nivelkipu, lihaskipu
<b>Hermosto</b>	
Tuntematon	kouristukset, päänsärky, enkefalopatia, neurologiset oireet, perifeerinen neuropatia
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	
Hyvin yleiset	munuaisten toiminnan epänormaalit koetulokset sisältävät atsotemia, virtsaamisvaikeudet, munuaistubulaarinen asidoosi ja nefrokalsinoosi
Tuntematon	akuutti munuaisten vajaatoiminta, anuria, munuaisperäinen diabetes insipidus, oliguria ja heikentynyt munuaisten toiminta
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Hyvin yleiset	hengenahdistus
Tuntematon	allerginen alveoliitti, bronkospasmi, ei-sydänperäinen keuhkoedeema
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Yleiset	ihottuma
Tuntematon	makulopapulaarinen ihottuma, kutina, ihon kesiminen, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnson –oireyhtymä
<b>Verisuonisto</b>	
Hyvin yleiset	hypotensio
Tuntematon	hypertensio, sokki

Useimmilla potilailla esiintyy hoidon alkupäivinä kuumetta, vilunväristyksiä, päänsärkyä, lihas- ja/tai nivelkipua, haluttomuutta, ruokahaluttomuutta, pahoinvointia, oksentelua ja verenpaineen laskua, mutta nämä haittavaikutukset häviävät tavallisesti hoidon jatkuessa. Oireita voidaan lievittää antipyreeteillä, antihistamiineilla tai antiemeeteillä, infuusionopeutta vähentämällä tai antamalla amfoterisiini B:tä joka toinen päivä. Joillekin potilaille on annettu petidiiniä (25–50 mg laskimoon) amfoterisiini B:n annon jälkeisten vilunväristysten keston ja voimakkuuden ja kuumeen lievittämiseen. Juuri ennen amfoterisiini B -infuusiota tai sen aikana annetut pienet kortikosteroidiannokset laskimoon saattavat auttaa vähentämään kuumereaktioita. Tällaisen kortikosteroidihoidon annostus tulisi pitää mahdollisimman pienenä ja kesto lyhyenä. Ainoastaan erityisen voimakkaita haittavaikutuksia tulisi hoitaa parenteraalisilla kortikosteroideilla.

Elektrolyyttien (natrium, kalium, magnesium) antaminen on usein tarpeen munuaisperäisen asidoosin ja esim. hypokalemian korjaamiseksi.

Tromboflebiitin riskiä voidaan pienentää vähentämällä infuusioliuoksen amfoterisiini B -pitoisuutta, vähentämällä infuusionopeutta, vaihtelemalla pistokohtaa, antamalla hoito joka toinen päivä, käyttämällä halkaisijaltaan pienempää neulaa tai antamalla potilaalle samanaikaisesti hepariinia (1 000 yksikköä/infuusio). Ekstravasatio voi aiheuttaa kemiallista ärsytystä.

Suurten annosten jälkeen on kuvattu vaikeaa ja pysyvää munuaisten toiminnan heikkenemistä. Tämän vaara näyttää kasvavan, kun kokonaisannos ylittää 5 g. Samanaikainen diureettilääkitys saattaa olla munuaisvaurioiden syntymiselle altistava tekijä, kun taas natriumkorvaushoito voi vähentää munuaistoksisuutta.

Leukoencefalopatiaa on kuvattu potilailla, jotka saavat sädehoitoa koko vartalolle.

Normosyyttinen, normokromaattinen anemia voi kehittyä usean viikon kestäneen hoidon jälkeen, ja tila voi vaatia verensiirtoa.

#### **4.9 Yliannostus**

Yliannostus voi aiheuttaa jopa kuolemaan johtavan sydämen ja hengityksen pysähdyksen. Mikäli yliannostusta epäillään, lääkitys keskeytetään, potilaan kliinistä tilaa seurataan ja aloitetaan elintoimintoja tukeva hoito. Amfoterisiini B ei poistu elimistöstä hemodialyysin avulla. Potilaan tilan on oltava vakaa ja elektrolyyttitasapainon korjattu ennen hoidon aloittamista uudelleen.

### **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

#### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset sienilääkkeet, ATC-koodi: J02A A01

Amfoterisiini B:tä saadaan eräästä *Streptomyces nodosum* -kannasta. Sillä on fungistaattinen tai fungisidinen vaikutus kudoksessa saavutettavasta pitoisuudesta ja sienen herkkyydestä riippuen. Se sitoutuu sienen soluseinämän steroleihin ja muuttaa näin solukalvon läpäisevyyttä, minkä seurauksena solunsisältöä vuotaa ulos. Amfoterisiini B tehoa usean tyyppisiin syviin ja yleistyneisiin sieni-infektioihin, mutta ei vaikuta bakteereihin, riketsioihin tai viruksiin. Resistenssiä ei näytä kehittyvän in vivo.

#### **5.2 Farmakokineetiikka**

Koska amfoterisiini B imeytyy huonosti ruoansulatuskanavasta, se annetaan parenteraalisesti. Toistuvilla 0,5 mg/kg:n vuorokausiannoksilla saavutetaan keskimäärin 0,5 - 2 mikrog/ml:n huippupitoisuus plasmassa. Noin 90 % vaikuttavasta aineesta sitoutuu plasman proteiineihin. Amfoterisiini B:n pitoisuus infektoituneissa pleura-, peritoneaali- ja synoviaalimesteissä on suuri. Penetraatio aivo-selkäydinnesteeseen ja lapsiveteen on vähäistä. Puoliintumisaika plasmassa on aluksi noin 24 tuntia ja eliminaatiovaiheen puoliintumisaika 15 vuorokautta. Amfoterisiini B poistuu elimistöstä erittäin hitaasti pääasiassa munuaisten kautta, jolloin 2 - 5 % annoksesta on biologisesti aktiivisessa muodossa. Eliminaatiota tapahtuu myös sapen kautta. Munuaisten tai maksan sairaus ei vaikuta amfoterisiini B:n pitoisuuteen plasmassa. Amfoterisiini B poistuu elimistöstä huonosti dialyysin avulla.

#### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Pitkäaikaisia eläinkokeita karsinogeenisen potentiaalin selvittämiseksi ei ole tehty, eikä mutageenisuutta tai vaikutusta hedelmällisyyteen ole tutkittu.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Natriumdesoksykolaatti, natriumdivetyfosfaattidihydraatti, dinatriumfosfaattidodekahydraatti.

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Amfoterisiini B saattaa saostua bakteriostaattisten aineiden (kuten bentsyylialkoholin), natriumkloridi-infuusionesteen tai muiden kloridi-ioneja sisältävien liuosten vaikutuksesta. Amfoterisiini B -infuusion ei saa lisätä muita lääkkeitä.

### 6.3 Kesto aika

*Infuusiokuiva-aine:* 24 kuukautta.

*Kantaliuos (5 mg/ml):* 24 tuntia jääkaapissa. Kantaliuos, jota ei käytetä 24 tunnin kuluessa, on hävitettävä.

*Infuusioneste:* Suositellaan käytettäväksi heti valmistamisen jälkeen, kuitenkin viimeistään 8 tunnin kuluessa.

### 6.4 Säilytys

*Infuusiokuiva-aine:* Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

*Kantaliuos (5 mg/ml):* Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

*Infuusioneste:* Suositellaan käytettäväksi heti valmistamisen jälkeen, kuitenkin viimeistään 8 tunnin kuluessa.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1 x 50 mg. Lasinen injektio pullo.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

#### **Valmistaminen**

Liuosten käyttövalmiiksi saattaminen tulee suorittaa käyttöpaikassa käyttäen tehtävään tarkoitettuja välineitä ja aseptiseen työskentelyyn varatulla alueella kokeneen henkilön toimesta, mieluiten sairaala- apteekissa, jossa on parhaat edellytykset täyttää nämä vaatimukset.

Kantaliuoksen ja infuusioliuoksen valmistuksessa tulee käyttää vain steriilejä kanyylejä. Jos in-line – membraanisuo datinta käytetään infuusion yhteydessä, huokoskoko pitää olla vähintään 1 µm, jotta kolloidipartikkelit pääsevät läpi.

HUOM! Käytä vain suositeltuja liuoksia ja laimentimia. Muiden liuosten käyttö (esim. fysiologinen keittosuolaliuos) voi aiheuttaa amfoterisiini B:n saostumista. Myös säilytysaineet (kuten bentsyylialkoholi) voi aiheuttaa saostumista.

Jos kantaliuoksessa tai käyttövalmiissa infuusioliuoksessa näkyy merkkejä saostumisesta tai vierashiukkasista, liuos tulee hävittää.

#### **Infuusiokonsentraatin valmistaminen**

Valmista ensin kantaliuos liuottamalla kuiva-aine 10 ml:aan säilytysaineetonta injektio nesteisiin käytettävää vettä. Ravista sitten injektio pulloa, kunnes liuos on kirkas.

#### **Infuusioliuoksen valmistaminen**

Valmista infuusioliuos tämän jälkeen laskemalla tarvittava 50 mg/ml glukoosi-infuusionestemäärä, jonka pH on > 4,2, kantaliuoksen laimentamiseksi siten, että lopullinen pitoisuus on enintään 0,1

mg/ml amfoterisiini B:tä.

On tärkeää, että glukoosi-infuusionesteen pH on > 4,2. Tarkista tästä johtuen jokainen glukoosi-infuusionestepullo ennen käyttöä. Jos pH on alle 4,2, lisää 1-2 ml puskuriliuosta glukoosi-infuusionesteen yhtä litraa kohti ennen kuin sitä käytät kantaliuoksen laimentamiseen.

*Seuraavaa puskuriliuosta suositellaan käytettäväksi:*

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti .....	1,25 g
Dinatriumvetyfosfaattidihydraatti .....	2,00 g
Injektionesteisiin käytettävä vesi .....	100 ml:aan asti

Puskuriliuos steriloidaan autoklavoimalla 120 °C:ssa 30 minuutin ajan tai steriilin suodatuksen avulla ennen sen lisäämistä glukoosi-infuusionesteeseen.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

4313

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.11.1966

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.01.2019