

VALMISTEYHTEENVETO

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 lääkeyhdistelmään 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 ureatyypipitoisuuden 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 kuolemaan 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.

Liuoksen valmistaminen, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys 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 lääkevalmisteen 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 ehtii toipua. Jos reaktio toistuu, hoitoa jatketaan vasta seuraavana päivänä, jolloin annosta pienennetään.

Pediatriset potilaat

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per 1 pullo, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

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 digitaalisglykosidit 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 leukosyyttisiirron 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 kipu 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).

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

Tuntematon	kipu, huonovointisuus ja kipu pistokohdassa, johon liittyy tai ei liity laskimotulehdus tai laskimontukkotulehdus
Maksa ja sappi	
Yleiset	maksan toimintahäiriöt
Tuntematon	akuutti maksan vajaatoiminta, keltatauti
Immuunijärjestelmä	
tuntematon	anafylaktiset reaktiot
Tutkimukset	
Hyvin yleiset	hypokalemia, kohonnut veren kreatiniini
Tuntematon	hyperkalemia, painon lasku
Aineenvaihdunta ja ravitus	
Yleiset	hypomagnesemia
Tuntematon	ruokahaluttomuus
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuntematon	nivelkipu, lihaskipu
Hermosto	
Tuntematon	kouristukset, päänsärky, enkefalopatia, neurologiset oireet, perifeerinen neuropatia
Munuaiset ja virtsatiet	
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
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Hyvin yleiset	hengenahdistus
Tuntematon	allerginen alveoliitti, bronkospasmi, ei-sydänperäinen keuhkoedeema
Iho ja ihonalainen kudos	
Yleiset	ihottuma
Tuntematon	makulopapulaarinen ihottuma, kutina, ihon kesiminen, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnson –oireyhtymä
Verisuonisto	
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.

Tromboflebitin 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). Ekstravasaatio 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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

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 tehoaa usean tyyppisiin syviin ja yleistyneisiin sieni-infektioihin, mutta ei vaikuta bakteereihin, riketsioihin tai viruksiin. Resistenssiä ei näytä kehittyvän in vivo.

5.2 Farmakokinetiikka

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 synoviaalilimfesteissä 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 lääkeaineita.

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 luottamalla kuiva-aine 10 ml:aan säilytysaineetonta injektionesteisiin käytettävää vettä. Ravista sitten injektiopulloa, kunnes liuos on kirkas.

Infuusio-liuoksen valmistaminen

Valmista infuusio-liuos 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:

Natriumdivetyfosfaattidihydraatti1,25 g
Dinatriumvetyfosfaattidihydraatti2,00 g
Injektionesteisiin käytettävä vesi100 ml:aan asti

Puskuriliuos steriloidaan autoklavaimalla 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

28.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fungizone 50 mg pulver till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Amfotericin B 50 mg.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Amfotericin B är ett gult pulver som är olösligt i vatten. Genom att lägga till natriumdesoxikolat och fosfatbuffert till Fungizone pulver till infusionsvätska fås en kolloidal, löslig produkt som är avsedd att administreras intravenöst.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Generaliserade, disseminerade eller djupt belägna svampinfektioner såsom koccidioidomykos, kryptokockos, generaliserad candidiasis, histoplasmos, sydamerikansk leishmanios samt nord- och sydamerikansk blastomykos.

4.2 Dosering och administreringsätt

Parenteralt Fungizone ska endast ges vid behandling av potentiellt livshotande svampinfektioner. Behandlingen ska ges på sjukhus och under noggrann klinisk övervakning. Fungizone tillförs som en *långsam* intravenös infusion under minst två, helst sex timmar, med iakttagande av sedvanliga försiktighetsåtgärder relaterade till intravenös läkemedelsbehandling.

Eftersom patienternas tolerans varierar stort måste dosen anpassas individuellt. Intoleransen kan testas genom att 1 mg ges intravenöst i 20 ml glukos 50 mg/ml infusionsvätska under 20–30 minuter, varpå kroppstemperatur, puls, andning och blodtryck övervakas och antecknas i 2–4 timmar.

Behandlingen inleds vanligen med en dygnsdos på 0,25 mg/kg. Patienter med en svår svampinfektion som snabbt förvärras kan ges en dos på 0,3 mg/kg. Dosen ökas stegvis med 5–10 mg per dygn till *maximalt 1 mg/kg* och bibehålls på högsta möjliga nivå som inte medför toxiska symtom (huvudvärk, illamående, kräkningar, ökad koncentration av ureakväve i blodet eller ökad koncentration av serumkreatinin).

För svårt sjuka patienter, hos vilka en dygnsdos på 1 mg/kg inte ger resultat, kan dosen försiktigt och stegvis ökas till *högst 1,5 mg/kg varannan dag*, såvida inga toxiska effekter uppkommer. *Den totala dygnsdosen 1,5 mg/kg får under inga omständigheter överskridas.*

VARNING: den totala dygnsdosen får under inga omständigheter överskrida 1,5 mg/kg. Överdoser av amfotericin B kan leda till hjärt- och andningsstillestånd med rentav dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

När en förbättring av patientens tillstånd konstaterats kan läkemedlet administreras varannan dag i

stället för dagligen, om toxiska effekter förekommer.

Behandlingstiden beror på infektionens typ och allvarlighetsgrad. Vid djupa mykoser kan behandlingen pågå i 6–12 veckor eller längre. Kortare behandlingsskurer har sämre effekt, och resultatet kan vara recidiv av sjukdomen.

Beredning av lösningen, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot amfotericin B eller mot något annat innehållsämne i preparatet.

4.4 Varningar och försiktighet

FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRD för att undvika oavsiktlig överdosering av Fungizone, vilket kan resultera i hjärt- och andningsstillestånd med rentav dödlig utgång: **Verifiera produktnamnet och dosen före administrering, särskilt om den ordinerade dosen överskrider 1,5 mg/kg** (se avsnitten 4.2 och 4.9).

Snabb infusion under loppet av mindre än 1 timme har associerats med hyperkalemi och arytmier, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, och ska därför undvikas.

Njur- och leverfunktionen ska kontrolleras ofta under behandlingen, och elektrolytvärden (särskilt magnesium och kalium) och blodbild ska kontrolleras regelbundet. I början av behandlingen, när dosen ökas, bör serumurea och serumkreatinin fastställas varannan dag och i ett senare skede minst en gång i veckan. Om serumurea och serumkreatinin överskrider 14,2 mmol/l respektive 265 mikromol/l ska behandlingen avbrytas tills värdena återgått till normal nivå (vanligen inom 1–2 veckor). Om njurskador uppträder ska dosen reduceras med 20–30 % *eller* den totala dygnsdosen ges varannan dag *eller*, om nödvändigt och om sjukdomsförloppet tillåter, ett behandlingsuppehåll på 1–2 veckor göras.

Efter varje behandlingsuppehåll på mer än 7 dagar ska behandlingen återupptas med en dos om 0,25 mg/kg första dagen, varefter dosen gradvis ökas till optimal nivå (se Dosering och administreringssätt).

Om en mycket kraftig reaktion uppträder under pågående infusion ska behandlingen avbrytas i 15 minuter så att patienten kan återhämta sig. Om reaktionen återkommer återupptas behandlingen först påföljande dag och då med lägre dos.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Fungizone för pediatrika patienter har inte fastställts i tillräckliga och välkontrollerade studier. Inga ovanliga biverkningar har rapporterats i samband med behandling av systemiska svampinfektioner hos pediatrika patienter.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per flaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Annan nefrotoxisk läkemedelsbehandling kan öka risken för nefrotoxicitet, och därför ska samtidig användning endast ske med största försiktighet.

Kortikosteroider och kortikotropin kan potentiella amfotericin B-inducerad hypokalemi. Samtidig behandling med amfotericin B kan påverka effekten eller toxiciteten av alla läkemedel vars effekt eller toxicitet ökar vid hypokalemi, till exempel digitalisglykosider eller skelettmuskelrelaxantia.

Toxiciteten av flucytosin kan öka, vilket kan bero på att amfotericin B ökar det cellulära upptaget och/eller hämmar den renala utsöndringen av flucytosin.

Akuta pulmonella reaktioner har observerats hos patienter som fått amfotericin B under eller kort efter en leukocytttransfusion, och därför ska dessa infusioner ges med längsta möjliga tidsintervall och lungfunktionen följas.

4.6 Graviditet och amning

Graviditet: Den kliniska erfarenheten av gravida kvinnor är begränsad. Även om inget som tyder på fosterskador har observerats i djurstudier ska Fungizone användas under graviditet endast när det är absolut nödvändigt.

Amning: Det är okänt om amfotericin B utsöndras i bröstmjolk. Därför rekommenderas inte amning under behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts avseende läkemedlets inverkan på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Med beaktande av potentiella biverkningar (se avsnitt 4.8) rekommenderas inte att patienterna framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Allmänna och gastrointestinala biverkningar är vanliga särskilt i början av behandlingen, liksom också njurfunktionsstörningar, som vanligen förbättras efter att behandlingen upphört. Lokala reaktioner på injektionsstället, såsom smärta och tromboflebit, är vanliga.

Nedanstående biverkningar presenteras efter organsystem och frekvens enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet	
Vanliga	anemi
Ingen känd frekvens	agranulocytos, koagulopati, eosinofili, leukocytos, leukopeni, trombocytopeni
Hjärtat	
Ingen känd frekvens	arytmier, inklusive kammarflimmer, hjärtstillestånd och hjärtsvikt
Öron och balansorgan	
Ingen känd frekvens	dövhet, tinnitus och yrsel
Ögon	
Ingen känd frekvens	dimsyn, diplopi
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	illamående, kräkningar
Ingen känd frekvens	dyspepsi, hemorragisk gastroenterit, smärtor i övre buken, diarré, melena
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga	frossa, feber
Mindre vanliga	flush

Ingen känd frekvens	smärta, allmän sjukdomskänsla, smärta vid injektionsstället med eller utan flebit eller tromboflebit
Lever och gallvägar	
Vanliga	hepatisk dysfunktion
Ingen känd frekvens	akut leversvikt, ikterus
Immunsystemet	
Ingen känd frekvens	anafylaktiska reaktioner
Undersökningar	
Mycket vanliga	hypokalemi, förhöjt blodkreatinin
Ingen känd frekvens	hyperkalemi, viktninskning
Metabolism och nutrition	
Vanliga	hypomagneseми
Ingen känd frekvens	aptitlöshet
Muskuloskeletal systemet och bindväv	
Ingen känd frekvens	artralgi, myalgi
Centrala och perifera nervsystemet	
Ingen känd frekvens	konvulsioner, huvudvärk, encefalopati, neurologiska symtom, perifer neuropati
Njurar och urinvägar	
Mycket vanliga	avvikande resultat i njurfunktionstester, däribland azotemi, urineringssvårigheter, renal tubulär acidosis och nefrokalcinos
Ingen känd frekvens	akut njursvikt, anuri, nefrogen diabetes insipidus, oliguri och nedsatt njurfunktion
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Mycket vanliga	dyspné
Ingen känd frekvens	hypersensitivitetspneumonit, bronkospasm, icke-kardiogent lungödem
Hud och subkutan vävnad	
Vanliga	utslag
Ingen känd frekvens	makulopapulösa utslag, pruritus, exfoliation av huden, toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom
Blodkärl	
Mycket vanliga	hypotension
Ingen känd frekvens	hypertension, chock

De flesta patienter får feber, frossa, huvudvärk, myalgi och/eller artralgi, olustkänslor, aptitlöshet, illamående, kräkningar och hypotension under de första dagarna av behandlingen, men dessa biverkningar upphör vanligen under fortsatt behandling. Symtomen kan lindras med antipyretika, antihistaminer eller antiemetika, genom att reducera infusionshastigheten eller genom att administrera amfotericin B varannan dag. Vissa patienter har getts petidin (25–50 mg intravenöst) för att förkorta durationen och minska styrkan av frossa samt lindra feber som uppkommit efter administrering av amfotericin B. Låga doser kortikosteroider som ges intravenöst strax före eller under en amfotericin B-infusion kan minska uppkomsten av feberreaktioner. Dos och duration för sådan kortikosteroidbehandling ska minimeras. Parenterala kortikosteroider ska bara ges vid särskilt svåra biverkningar.

Administrering av elektrolyter (natrium, kalium, magnesium) är ofta nödvändigt för att motverka renal tubulär acidosis och korrigeras till exempel hypokalemi.

Risken för tromboflebit kan minskas genom att minska koncentrationen av amfotericin B i

infusionslösningen, reducera infusionshastigheten, variera injektionsstället, ge läkemedlet varannan dag, använda en kanyl med mindre diameter eller genom att samtidigt administrera heparin (1 000 enheter/infusion) till patienten. Extravasering kan orsaka kemisk irritation.

Svår och bestående njurfunktionsnedsättning har rapporterats efter höga doser. Denna risk förefaller öka när den totala dosen överstiger 5 g. Samtidig diuretikabehandling kan vara en predisponerande faktor för njurskador, medan natriumtillskott kan minska nefrotoxiciteten.

Leukoencefalopati har rapporterats hos patienter som får helkroppsstrålning.

Normocytär, normokrom anemi kan utvecklas efter flera veckors behandling och kan kräva blodtransfusion.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till hjärt- och andningsstillestånd med rentav dödlig utgång. Om överdoser misstänks ska behandlingen avbrytas, patientens kliniska tillstånd följas och understödande behandling sätts in. Amfotericin B kan inte avlägsnas genom hemodialys. Innan behandlingen återupptas måste patientens tillstånd ha stabiliserats och elektrolytbalansen ha korrigerats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, ATC-kod: J02AA01

Amfotericin B erhålls från en stam av *Streptomyces nodosus* och har fungistatisk eller fungicid verkan beroende på vävnadskoncentrationen och svampens känslighet. Amfotericin B binder till steroler i svampens cellvägg och ändrar därmed cellmembranets permeabilitet, vilket leder till läckage av cellinnehåll. Amfotericin B är effektivt mot flera typer av djupa och generaliserade svampinfektioner men har ingen effekt på bakterier, rickettsier eller virus. Resistens förefaller inte utvecklas *in vivo*.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Eftersom amfotericin B absorberas dåligt från magtarmkanalen ges det parenteralt. Upprepade doser på 0,5 mg/kg/dag ger en maximal plasmakoncentration på i genomsnitt 0,5–2 mikrog/ml. Cirka 90 % av den aktiva substansen är bundet till plasmaproteiner. Höga amfotericin B-koncentrationer uppnås i infekterad pleura-, peritoneal- och synovialvätska. Mängden som når cerebrospinalvätska och fostervatten är ringa.

Halveringstiden i plasma är initialt ca 24 timmar och i eliminationsfasen 15 dygn. Amfotericin B elimineras mycket långsamt, huvudsakligen renalt, med 2–5 % av dosen i biologiskt aktiv form. Eliminering sker också via gallan. Njur- eller leversjukdom påverkar inte koncentrationen av amfotericin B i plasma. Amfotericin B elimineras dåligt genom dialys.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga långtidsstudier har utförts på djur för att utvärdera den karcinogena potentialen. Mutagenitet eller effekt på fertiliteten har inte heller undersökts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdesoxikolat, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdodekahydrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Utfällning av amfotericin B kan orsakas av bakteriostatiska medel (till exempel bensylalkohol), natriumkloridinfusionsvätska eller andra lösningar som innehåller kloridjoner. Andra läkemedel får inte sättas till en infusionslösning med amfotericin B.

6.3 Hållbarhet

Pulver till infusionsvätska: 24 månader.

Infusionskoncentrat (5 mg/ml): 24 timmar i kylskåp. Koncentrat som inte använts inom 24 timmar måste kasseras.

Infusionslösning: Ska enligt rekommendationen användas omedelbart efter beredningen och senast inom 8 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver till infusionsvätska: Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Infusionskoncentrat (5 mg/ml): Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Infusionslösning: Ska enligt rekommendationen användas omedelbart efter beredningen och senast inom 8 timmar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

1 x 50 mg. Injektionsflaska av glas.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Beredning

Beredning av lösningar ska ske i en lokal som är reserverad för aseptiskt arbete, med för ändamålet avsedd utrustning och av en erfaren person, helst på ett sjukhusapotek, som har de bästa förutsättningarna att uppfylla dessa krav.

Endast sterila kanyler ska användas vid beredningen av infusionskoncentrat och infusionslösning. Om ett in-line-membranfilter används vid infusionen ska porstorleken vara minst 1 µm för att kolloidpartiklarna ska kunna passera.

OBS! Använd endast rekommenderade lösningar och spädningvätskor. Användning av andra lösningar (till exempel fysiologisk koksaltlösning) kan orsaka utfällning av amfotericin B. Även konserveringsmedel (till exempel bensylalkohol) kan orsaka utfällning.

Om tecken på fällningar eller främmande partiklar förekommer i infusionskoncentratet eller i den bruksfärdiga infusionslösningen ska lösningen kasseras.

Beredning av infusionskoncentrat

Bered först ett infusionskoncentrat genom att lösa upp pulvret i 10 ml vatten för injektionsvätskor

(utan konserveringsmedel). Skaka sedan injektionsflaskan tills lösningen är klar.

Beredning av infusionslösning

Bered därefter infusionslösningen genom att späda infusionskoncentratet med lämplig mängd glukos 50 mg/ml infusionsvätska, med ett pH på > 4,2, så att den slutliga koncentrationen av amfotericin B är högst 0,1 mg/ml.

Det är viktigt att glukosinfusionsvätskan har ett pH på > 4,2. Kontrollera därför varje flaska med glukosinfusionsvätska innan den används. Om pH-värdet ligger under 4,2, tillsätt 1–2 ml buffertlösning per liter glukosinfusionsvätska innan den används för spädning av infusionskoncentratet.

Följande buffertlösning rekommenderas:

Natriumdivätefosfatdihydrat.....	1,25 g
Dinatriumvätefosfatdihydrat.....	2,00 g
Vatten för injektionsvätskor.....	till 100 ml

Buffertlösningen steriliseras genom autoklavering vid 120 °C i 30 minuter eller genom sterilfiltrering innan den tillsätts glukosinfusionsvätskan.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

4313

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

30.11.1966

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

28.01.2022