

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AmBisome liposomal 50 mg infuusiokuiva-aine, dispersiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi AmBisome liposomal -injektiopullo sisältää 50 mg amfoterisiini B:tä kapseloituna liposomeihin. Käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen konsentraatti sisältää 4 mg/ml amfoterisiini B:tä.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia ja noin 900 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokuiva-aine, dispersiota varten.

Steriili, keltainen kylmäkuivattu kakku tai jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Liposomaalinen amfoterisiini B, AmBisome liposomal, on indisoitu käytettäväksi:

vaikeiden systeemisten ja syvien sieni-infektioiden hoitoon
viskeraalisen leishmaniaasin hoitoon

invasiivisten sieni-infektioiden ehkäisyyn maksansiirtopotilailla sekä HIV-infektioon liittyvän disseminoituneen kryptokokkoosin, mukaan lukien kryptokokkimeningiitin, hoitoon,

kuumeisen neutropenisen potilaan oletetun sieni-infektion hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

AmBisome liposomal -valmisteen suositusannostus kussakin indikaatiossa on ilmoitettu alla.

Sieni-infektioiden (mykoosien) hoito ja ehkäisy

Systeemisten sieni-infektioiden hoidossa hoito aloitetaan tavallisesti 3 – 5 mg/kg:n vuorokausiannoksella vähintään 14 vuorokauden ajan. Amfoterisiini B:n annos AmBisome liposomal -valmisteena on sovitettava potilaskohtaisesti. Hoidon kesto riippuu infektion luonteesta ja vaikeudesta.

Mukormykoosi

Infektioepäilyssä tai vahvistetussa infektiossa aloita hoito 5 – 10 mg/kg:n vuorokausiannoksella. Potilaille, joilla on aivoihin liittyvä infektio tai joilla on elinsiirre, vuorokausiannos on 10 mg/kg. Vältä annoksen nostamista hitaasti. Hoidon kesto määritetään potilaskohtaisesti. Käytännössä

lääkehoidot ovat yleensä korkeintaan 56 päivän mittaisia. Pidempien hoitojen edellytyksenä saattaa olla, että potilaalla on syvä infektio tai pitkiä kemoterapiajaksoja tai neutropenia.

Kliinisissä tutkimuksissa ja kliinisessä työssä on käytetty yli 5 mg/kg:n ja enintään 10 mg/kg:n annoksia. AmBisome liposomal -valmisteen turvallisuudesta ja tehosta mukormykoosin hoidossa tällaisilla suuremmilla annoksilla on vähän tietoa. Siksi hyödyt ja riskit on arvioitava potilaskohtaisesti, jotta voidaan määrittää, katsotaanko, että hoidosta suuremmilla AmBisome liposomal -annoksilla mahdollisesti koituva hyöty on tunnettua suurentunutta toksisuuden riskiä suurempi (ks. kohta 4.4).

Kryptokokkimeningiitti

Monoterapia: aloita AmBisome liposomal -hoito annoksella 3 – 6 mg/kg/vrk 14 päivän ajan.

Suuriannoksinen induktiohoito HIV-infektioon liittyvässä kryptokokkimeningiitissä: anna kerta-annos 10 mg/kg AmBisome liposomal -valmistetta päivänä 1 ja flusytosiinia 100 mg/kg/vrk ja flukonatsolia 1 200 mg/vrk 14 päivän ajan.

Kahden viikon induktiohoidon jälkeen, potilaiden tulee saada flukonatsolia 800 mg vuorokaudessa 8 viikon ajan ja tämän jälkeen 200 mg vuorokaudessa lääkärin harkinnan mukaan.

Viskeraalinen leishmaniaasi

Viskeraalisen leishmaniaasin hoidossa voidaan käyttää vaihtoehtoista annostusta 1 - 1,5 mg/kg/vrk 21 vrk:n ajan tai 3 mg/kg/vrk 10 vrk:n ajan.

Kuumeisen neutropeniapotilaan oletetun sieni-infektion hoito (empiirinen hoito)

Aloita hoito vuorokausiannoksella 3 mg/kg, joka annetaan päivittäin 10-14 vuorokauden ajan tai kunnes neutropenia on hävinnyt.

Pediatriset potilaat

AmBisome liposomal -valmistetta on tutkittu 1 kk–18 vuoden ikäisillä lapsipotilailla. Annostus tulee laskea samalla tavalla kuin aikuisillakin, mg/kg kehon painon mukaan.

AmBisome liposomal -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 1 kk ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Iäkkäät potilaat

Annosta tai antoväliä ei tarvitse muuttaa.

Munuaisten vajaatoiminta

AmBisome liposomal -valmistetta on annettu kliinisissä kokeissa potilaille, jolla oli munuaisten vajaatoiminta, annosten ollessa 1–5 mg/kg. Tällöin ei ollut tarpeen muuttaa annosta tai antoväliä (ks. kohta 4.4 ja 5.1).

Maksan vajaatoiminta

Tietoja ei ole saatavilla annossuositusten antamiseen maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon (ks. kohta 4.4).

Antotapa

AmBisome liposomal -valmistetta on käytettävä sairaalaolosuhteissa tarkassa valvonnassa.

AmBisome liposomal annetaan 30–60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon. Yli 5 mg/kg:n annostelussa suositellaan 2 tuntia kestäväää laskimonsisäistä infuusiota (ks. kohta 4.4). Laskimoon annettavan AmBisome liposomal -infuusionesteen suositeltava pitoisuus on 0,20–2,0 mg/ml amfoterisiini B:tä AmBisome liposomal -valmisteena (ks. kohta 6.6).

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkevalmisteen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

AmBisome liposomal on kontraindisoitu potilailla, joilla on esiintynyt yliherkkyyttä vaikuttavalle aineelle tai mille tahansa valmisteen sisältämälle aineosalle, ellei hoitoa vaativa sairaustila lääkärin mielestä ole hengenvaarallinen ja hoidettavissa ainoastaan AmBisome liposomal -valmisteella.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

AmBisome liposomal -infuusiota saaneilla potilailla on raportoitu anafylaksia ja anafylaksin kaltaisia reaktioita. Vakavan anafylaktisen tai anafylaksin kaltaisen reaktion ilmetessä infuusio on lopetettava välittömästi, eikä potilaalle saa enää antaa AmBisome liposomal -infuusioita.

Amfoterisiini B:tä sisältäviä lääkevalmisteita, kuten AmBisome liposomal -valmistetta (ks. kohta 4.8), annettaessa voi ilmetä muita vaikeita infuusioon liittyviä reaktioita. Vaikka infuusioon liittyvät reaktiot eivät yleensä ole vakavia, on harkittava toimenpiteitä näiden reaktioiden estämiseksi tai hoitamiseksi potilailla, jotka saavat AmBisome liposomal -hoitoa. Reaktioiden estoon tai hoitoon on hyvin tuloksin käytetty hitaampaa (2 tunnin) infuusionopeutta tai difenhydramiinia, parasetamolia, petidiiniä ja/tai hydrokortisonia normaaliannoksina.

AmBisome liposomal -valmisteen on osoitettu olevan vähemmän toksinen kuin tavanomainen amfoterisiini B erityisesti munuaistoksisuuden osalta, mutta silti voi ilmetä haittavaikutuksia, munuaisiin kohdistuvat haittavaikutukset mukaan lukien.

Tutkimuksissa, joissa verrattiin AmBisome liposomal 3 mg/kg/vrk sitä suurempiin annoksiin (5, 6 tai 10 mg/kg/vrk), todettiin seerumin kreatiniinin, hypokalemian ja hypomagnesiumemian huomattavasti suurempaa esiintymistiheyttä suurissa annoksissa saavien ryhmässä.

Seerumin elektrolyyttien, erityisesti kaliumin ja magnesiumin tasoa, sekä munuaisten, maksan ja hematopoieesin toimintaa on seurattava säännöllisesti laboratoriotestein avulla. Hypokalemian riskin takia asianmukaisen kaliumsupplementaation antaminen saattaa olla välttämätöntä AmBisome liposomal -valmisteen annostelun aikana. Jos potilaalla ilmenee kliinisesti merkittävää munuaisten toiminnan heikkenemistä tai muiden parametrien huononemista, on harkittava annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä tai lopettamista. Hyperkalemia tapauksia (joista osa johti sydämen rytmihäiriöihin ja sydämen pysähtymiseen) on raportoitu. Suurin osa näistä ilmeni munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja joissakin tapauksissa kaliumsupplementaation jälkeen potilailla, joilla oli aiemmin hypokalemia. Siksi munuaisten toiminnan mittaus ja kaliumin laboratoriotestaus on tehtävä ennen hoitoa ja sen aikana. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, joilla on ennestään munuaissairaus, joilla on jo ollut munuaisten vajaatoiminta, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti munuaistoksisista lääkitystä (ks. kohta 4.5).

Akuuttia pulmonaalista toksisuutta on raportoitu potilailla, joille on annettu amfoterisiini B:tä (natriumdeoksikolaattina) leukosyyttitransfuusioiden aikana tai pian niiden jälkeen. On suositeltavaa, että nämä infuusiot ovat mahdollisimman pitkän ajanjakson päässä toisistaan ja että keuhkojen toimintaa monitoroidaan.

Apuaineet

On huomioitava, että AmBisome liposomal sisältää noin 900 mg sakkaroosia yhdessä injektio-pullossa. Tämä on huomioitava hoidettaessa potilaita, joilla on diabetes.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

AmBisome liposomal -valmisteella ei ole tehty erityisiä yhteisvaikutustutkimuksia. Seuraavilla lääkkeillä tiedetään kuitenkin olevan yhteisvaikutuksia amfoterisiini B:n kanssa ja niillä voi olla yhteisvaikutuksia AmBisome liposomal -valmisteen kanssa:

Munuaistoksiset lääkitykset: amfoterisiini B:n samanaikainen annostelu muiden munuaistoksisten aineiden kanssa (esim. siklosporiini, aminoglykosidit ja pentamidiini) saattaa lisätä lääkkeiden aiheuttaman munuaistoksisuuden mahdollisuutta joillakin potilailla. Potilailla, jotka saivat samanaikaista hoitoa siklosporiinilla ja/tai aminoglykosideilla, AmBisome liposomal -valmisteen käyttöön liittyi kuitenkin huomattavasti vähemmän munuaistoksisuuden amfoterisiini B:hen verrattuna.

Munuaistoiminnan säännöllistä seuranta suositellaan potilailla, jotka saavat AmBisome liposomal -valmistetta yhdessä minkä tahansa munuaistoksisten lääkityksen kanssa.

Kortikosteroidit, kortikotropiini (ACTH) ja diureetit: kortikosteroidien, ACTH:n ja diureettien (loop- ja tiatsididiureettien) samanaikainen käyttö saattaa lisätä hypokalemian riskiä.

Digitalis-glykosidit: AmBisome liposomal -valmisteen aiheuttama hypokalemia saattaa lisätä digitalistoksisuuden riskiä.

Luurankolihasten relaksoijat: AmBisome liposomal -valmisteen aiheuttama hypokalemia saattaa lisätä luurankolihasten relaksoijien (esim. tubokurariiniin) kurare-tyyppistä vaikutusta.

Sienilääkkeet: flusytosiinin samanaikainen käyttö saattaa lisätä flusytosiinin toksisuutta mahdollisesti lisäämällä sen sellulaarista kertymää ja/tai vähentämällä sen munuaieritystä.

Antineoplastiset aineet: antineoplastisten aineiden samanaikainen käyttö saattaa lisätä munuaistoksisuuden, bronkospasmin ja hypotension riskiä. Antineoplastisia aineita tulee samanaikaisesti käyttää varoen.

Leukosyyttitransfuusiot: akuuttia pulmonaalista toksisuutta on raportoitu amfoterisiini B:tä (natriumdeoksikolaattina) saavilla potilailla leukosyyttitransfuusioiden aikana tai pian niiden jälkeen. On suositeltavaa, että nämä infuusiot ovat mahdollisimman pitkän ajanjakson päässä toisistaan ja että keuhkojen toimintaa monitoroidaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

AmBisome liposomal -valmisteen turvallisuutta raskaana olevilla naisilla ei ole vahvistettu. AmBisome liposomal -valmistetta tulee käyttää raskauden aikana ainoastaan, jos siitä saatavat mahdolliset hyödyt ovat suuremmat kuin äidille ja sikiölle koituvat mahdolliset riskit.

Systeemisiä sieni-infektioita on raskaana olevilla naisilla tuloksellisesti hoidettu tavanomaisella amfoterisiini B:llä ilman ilmeistä sikiöön kohdistuvaa vaikutusta, mutta raportoitujen tapausten lukumäärä on riittämätön, jotta voitaisiin tehdä johtopäätöksiä AmBisome liposomal -valmisteen raskauden aikaisesta turvallisuudesta.

Imetys

Ei ole tiedetty erittykö AmBisome liposomal äidinmaitoon. AmBisome liposomal -hoidon aikaisesta imettämisestä päätettäessä tulee ottaa huomioon lapselle lääkkeestä koituva mahdollinen riski sekä imetyksestä lapselle ja AmBisome liposomal -hoidosta äidille koituva hyöty.

Hedelmällisyys

Sekä rotilla että kaneilla tehdyissä alkio- ja sikiökehitystutkimuksissa todettiin, että AmBisome liposomal -valmisteella ei ole teratogeenista vaikutusta näihin lajeihin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

AmBisome liposomal -valmisteen vaikutuksia ajokykyyn ja/tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tutkittu. Jotkut alla esitetyistä AmBisome liposomal -valmisteen hättävistä vaikutuksista saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kuume ja vilunväristykset/jäykkyys ovat yleisimpiä infuusioon liittyviä hättävistä vaikutuksista, joita on odotettavissa AmBisome liposomal -valmisteen annostelun aikana. Harvemmin esiintyviä infuusioon liittyviä vaikutuksia saattavat olla yksi tai useampi seuraavista oireista: puristava tunne rinnassa tai rintakipu, hengenahdistus, bronkospasmi, punoitus, takykardia, hypotensio ja liikuntaelimistön kipu (arthralgia, selkäkipu tai luukipu). Nämä häviävät nopeasti, kun infuusio lopetetaan ja saattaa olla, että niitä ei ehkä esiinny jokaisen seuraavan annoksen yhteydessä tai käytettäessä infuusion hitaampia (2 tuntia kestäviä) antonopeuksia. Lisäksi infuusioon liittyviä reaktioita voidaan myös estää esilääkityksellä. Vakavien infuusioon liittyvien reaktioiden tapauksessa voi kuitenkin AmBisome liposomal -valmisteen pysyvä lopettaminen olla välttämätöntä (ks. kohdasta 4.4 tietoja näiden reaktioiden estämisestä tai hoidosta).

Kahdessa kaksoissokkoutetussa vertailevassa tutkimuksessa AmBisome liposomal -hoitoa saaneilla potilailla ilmeni huomattavasti vähemmän infuusioon liittyviä reaktioita kuin potilailla, joita hoidettiin tavanomaisella amfoterisiini B:llä tai amfoterisiini B -lipidikompleksilla.

Kun on koottu tietoja satunnaistetuista, kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista, joissa AmBisome liposomal -valmistetta on verrattu tavanomaiseen amfoterisiini B -hoitoon yli 1 000 potilaalla, raportoidut hättävistä vaikutuksista ovat olleet AmBisome liposomal -hoitoa saaneilla potilailla huomattavasti lievempiä ja harvemmin ilmeneviä kuin tavanomaista amfoterisiini B -hoitoa saaneilla potilailla.

Munuaistoksisuutta esiintyy jossakin määrin tavanomaista amfoterisiini B:tä käytettäessä, useimmilla niistä potilaista, jotka saavat lääkettä laskimonsisäisesti. Kahdessa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa AmBisome liposomal -valmisteseen liittyvän munuaistoksisuuden esiintyminen (mitattuna seerumin kreatiniinitason nousulla, 2,0 kertaa lähtötilanteen mittaustulosta suuremmaksi) on noin puolet siitä esiintymistasosta, jota on raportoitu tavanomaisella amfoterisiini B:llä tai amfoterisiini B -lipidikompleksilla.

Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa arvioitiin AmBisome liposomal -valmisteen 10 mg/kg kerta-annosta sekä flusytosiinin ja flukonatsolin 14 vuorokauden annoksia suhteessa vertailuryhmään (joka sai tavanomaista amfoterisiini B:tä ja flusytosiinia 1 viikon ajan, mikä jälkeen flukonatsolia 1 viikon ajan) HIV-infektioon liittyvän kryptokokkimeningiitin hoidossa. AmBisome liposomal -hoitoa saaneilla potilailla ilmeni vähemmän asteen 3 tai 4 hättätapahtumia kuin vertailuryhmässä. Tässä potilasryhmässä havaittu turvallisuusprofiili vastasi AmBisome liposomal -valmisteen yleistä turvallisuusprofiilia.

Kliinisiin tutkimustietoihin ja markkinoinnin jälkeiseen kokemukseen perustuen AmBisome liposomal -valmisteen on raportoitu aiheuttaneen seuraavia hättävistä vaikutuksista. Esiintymistiheys perustuu analyyseihin, jotka on saatu AmBisome liposomal -valmisteella hoidettuja 688 potilasta koskevista kootuista kliinisistä tutkimuksista; markkinoinnin jälkeisestä kokemuksesta saatujen tietojen mukainen hättävistä vaikutusten esiintymistiheys ei ole tiedossa. Hättävistä vaikutuksista on lueteltu alla kehon elinjärjestelmäluokan mukaisesti MedDRA-termistöä käyttäen ja ne on jaoteltu esiintymistiheyden mukaisesti.

Esiintymistiheys on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Veri ja imukudos

Melko harvinainen: trombositopenia

Tuntematon: anemia

Immuunijärjestelmä

Melko harvinainen: anafylaksin kaltainen reaktio

Tuntematon: anfyylaktiset reaktiot, yliherkkyys

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen: hypokalemia

Yleinen: hyponatremia, hypokalsemia, hypomagnesemia, hyperglykemia, hyperkalemia

Hermosto

Yleinen: päänsärky

Melko harvinainen: kouristus

Sydän

Yleinen: takykardia

Tuntematon: sydämenpysähdys, sydämen rytmihäiriö

Verisuonisto

Yleinen: hypotensio, vasodilaatio, punastuminen

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleinen: dyspnea

Melko harvinainen: bronkospasmi

Ruoansulatuselimistö

Hyvin yleinen: pahoinvointi, oksentelu

Yleinen: ripuli, vatsakipu

Maksa ja sappi

Yleinen: maksan toimintakokeet epänormaalit, hyperbilirubinemia, alkalisen fosfataasitason nousu

Ihon ja ihonalainen kudus

Yleinen: ihottuma

Tuntematon: angioneuroottinen edeema

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: selkäkipu

Tuntematon: rabdomyolyysi (liittyy hypokalemiaan), liikuntaelimistön kipu (arthralgia tai luukipu).

Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen: noussut kreatiniini, noussut veren ureapitoisuus

Tuntematon: munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: jäykkyys, pyreksia

Yleinen: rintakipu

Vaikutukset fosforin kemiallisiin analyysiin:

AmBisome liposomal -hoitoa saavien potilaiden näytteissä saattaa esiintyä virheellisesti kohonneita seerumin fosfaattipitoisuuksia, kun näyte analysoidaan PHOSm-menetelmällä (käytetään esim. Beckman Coulter -analysaattoreissa, Synchron LX20 mukaan lukien). Tämä näyte on tarkoitettu epäorgaanisen fosforin kvantitatiiviseen määrittämiseen ihmisen seerumi-, plasma- tai virtsanäytteistä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Akuttista yliannostuksesta johtuvaa AmBisome liposomal -valmisteen toksisuutta ei ole määritetty. Jos yliannostus tapahtuu, lääkkeen antaminen on lopetettava heti. Kliinistä tilaa on seurattava huolellisesti, myös munuaisten ja maksan toiminnan, seerumin elektrolyyttitason ja hematologisen statuksen osalta.

Hemodialyysi tai peritoneaalidialyysi ei näytä vaikuttavan AmBisome liposomal -valmisteen eliminaatioon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Amfoterisiini B on makrosyklinen polyeeni-sienilääkeantibiootti, jota tuottaa *Streptomyces nodosus*. Liposomit ovat umpinaisia, pallomaisia rakkuloita, jotka muodostuvat erilaisista amfifilisista aineista kuten fosfolipidit. Vesiliuoksille altistuessaan fosfolipidit järjestäytyvät kahdeksi kalvokerrokseksi. Amfoterisiinin lipofiilinen rakenneosa auttaa lääkettä integroitumaan liposomien kaksoislipidikerrokseen. Liposomien muodostuessa rasvaliukoiset aineet, kuten amfoterisiini B, voivat yhtyä tähän kalvoon. Liposomit hajoavat elimistössä solujen endosytoosin kautta metaboloivissa elimissä kuten maksassa, pernassa, munuaisissa ja keuhkoissa. Liposomien koosta riippuu, miten eri elimet pystyvät käyttämään niitä hyväkseen. Amfoterisiini B on fungistaattinen tai fungisidinen riippuen elimistön nesteisiin muodostuvista pitoisuuksista ja sienen herkkyydestä. Lääkkeen on ajateltu vaikuttavan sitoutumalla sienen solukalvon steroleihin, jolloin kalvon läpäisevyys muuttuu ja monenlaiset pienet molekyylit pääsevät sen läpi. Imettäväisten solukalvoissa on myös steroleja, ja on esitetty, että amfoterisiini B:n aiheuttamien ihmisoluihin ja sienisoluihin kohdistuvien vaurioiden syntymekanismit voivat olla samoja.

Mikrobiologia

Amfoterisiini B:llä, joka on AmBisome liposomal -valmisteen antifungaalinen komponentti, on voimakas *in vitro* -vaikutus useihin sienilajeihin. Amfoterisiini B tehoaa pitoisuuksilla 0,03–1,0 µg/ml *in vitro* useimpiin *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Aspergillus fumigatus* ja

Talaromyces (aiemmin *Penicillium*) *marneffeii* –kantoihin sekä mucormycetes ryhmän homeisiin kuuluviin *Mucor mucedo*, *Rhizomucor* ja *Rhizopus oryzae* -kantoihin. Amfoterisiini B tehoaa vain vähän tai ei ollenkaan bakteereihin tai viruksiin.

Ennen hoidon aloittamista on syytä ottaa sieniviljelynäyte ja muita relevantteja laboratoriotutkimuksia (serologia, histopatologia) aiheuttajaorganismien tunnistamiseksi. Hoito voidaan aloittaa ennen kuin viljely- ja muut laboratoriotutkimustulokset on saatu mutta kun nämä tulokset ovat saatavilla, infektion hoitoa on muutettava vastaavasti.

Herkkyys saattaa vaihdella maantieteellisesti ja ajallisesti eri lajeilla ja paikallinen tieto herkkyydestä on toivottavaa, varsinkin vakavia infektiota hoidettaessa. Taulukoissa 1 ja 2 on esitetty ohjeellisia tietoja mikro-organismien todennäköisestä herkkyydestä AmBisome liposomal -valmisteele. Kuten kaikkien mikrobilääkkeiden on AmBisome liposomal -valmisteenkin yhteydessä tunnistettu kliinisiä isolaatteja joiden herkkyys AmBisome liposomal -valmisteele on alentunut.

Katso taulukko 1 ja 2 *in vitro* herkkyys (MHK / MIC 90-arvot).

Taulukko 1 Hiivalajien herkkyys AmBisome liposomal -valmisteele *in vitro*

Laji	Isolaattien määrä	Vaihteluväli [µg/ml]
<i>Candida</i> -lajit		
<i>C. albicans</i>	59	0,015 - 0,12
<i>C. glabrata</i>	18	0,5 - 1
<i>C. parapsilosis</i>	18	0,5 - 1
<i>C. krusei</i>	19	0,5 - 2
<i>C. lusitaniae</i>	9	0,06 - 0,125
<i>C. tropicalis</i>	10	0,25 - 1
<i>C. guilliermondii</i>	4	0,06 - 0,12
Muut		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0,03 - 0,06
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	10	0,06 - 0,12
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	3	0,03 - 0,06
<i>Trichosporon inkin</i>	3	0,03 - 0,06
<i>Trichosporon asahii</i>	4	0,01 - 0,03
<i>Geotrichum candidum</i>	4	0,06 - 0,25

Taulukko 2 Homelajien herkkyys AmBisome liposomal -valmisteele *in vitro*

Laji	Isolaattien määrä	Vaihteluväli [µg/ml]
<i>Aspergillus</i> -lajit		
<i>A. fumigatus</i>	29	0,5 - 2
<i>A. terreus</i>	34	2 - 4
<i>A. flavus</i>	21	1 - 4
<i>A. niger</i>	13	1 - 2
Mucormycetes		
<i>Mucormucor</i> species	17	0,3 - 0,125
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125 - 1
<i>Absidia</i> species	17	0,5 - 2
<i>Rhizopus microsporus</i> var.		0,03 - 0,25
<i>Oligosporus</i>	3	
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1 - 4
<i>Rhizopus</i> species	12	1 - 4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03 - 0,5
<i>Mucor</i> species	11	0,03 - 0,5
<i>Cunninghamella</i> species	4	0,5 - 4
Muut		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	> 8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1 - 2
<i>Talaromyces</i> (aiemmin <i>Penicillium</i>) <i>marneffe</i>	2	0,03 - 0,25
<i>Penicillium</i> species	2	0,5 - 1
<i>Fusarium solani</i>	2	4 - 8
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0,03 - 0,5
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	1 - 2
<i>Curvularia lunata</i>	2	0,125 - 0,5
<i>Bipolaris australiensis</i>	2	0,01 - 0,06
<i>Rhinocladia aquaspersa</i>	2	0,5 - 1

AmBisome liposomal -valmisteen on osoitettu olevan tehokas viskeraalisen leishmaniaasin eläinmalleissa (aiheuttajana *Leishmania infantum* ja *Leishmania donovani*). *Leishmania infantum* -infektiota sairastavilla hiirillä, joita oli hoidettu 3–7 annoksella AmBisome liposomal -valmistetta 3 mg/kg, kaikki AmBisome liposomal -valmisteen hoitoannokset paransivat hiiret nopeammin kuin natriumstiboglukonaatti, eikä toksisuutta havaittu. Hiirillä, joilla oli *Leishmania donovani* -infektio, AmBisome liposomal oli yli 5 kertaa tehokkaampi ja yli 25 kertaa vähemmän toksinen kuin amfoterisiini B.

Kliininen teho ja turvallisuus

Useissa kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu AmBisome liposomal -valmisteen teho systeemisten sieni-infektioiden hoidossa, empiirisenä hoitona neutropeniapotilaiden tuntemattomasta syystä aiheutuvan kuumeen hoidossa ja viskeraalisen leishmaniaasin hoidossa. Nämä tutkimukset sisältävät vertailevia satunnaistettuja tutkimuksia AmBisome liposomal -valmisteele verrattuna konventionaaliseen amfoterisiini B:hen hoidettaessa vahvistettuja *Aspergillus*- ja *Candida*-infektioita, joissa molempien lääkevalmisteiden teho vastasi toisiaan. Tulokset satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa sekä aikuis- että lapsipotilailla, jotka sairastivat oletettavasti sieni-infektion aiheuttamaa kuumeista neutropeniaa, ovat osoittaneet että AmBisome liposomal annoksella 3 mg/kg/vrk on yhtä tehokas kuin konventionaalinen amfoterisiini B. AmBisome liposomal -valmisteen teho viskeraalisen leishmaniaasin hoidossa on selvästi osoitettu suurella joukolla potilaita, joilla on normaali immuunivaste sekä potilaita, joilla on heikentynyt immuunivaste.

Invasiiviset rihmasieni-infektiot (Invasive Filamentous Fungal Infection, IFFI) mukaan lukien *Aspergillus spp.*

AmBisome liposomal -valmisteen teho ensivaiheen hoitona on osoitettu prospektiivisessä satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa immuunipuutteisilla, pääasiassa neutropenisilla aikuisilla ja lapsilla (> 30 päivää vanha) joilla on todettu tai todennäköinen IFFI (AmBiLoad Study). Potilaita seurattiin 12 viikkoa. Vakioannoshoitoa 3 mg/kg/vrk (N = 107) verrattiin 14 ensimmäisen hoitopäivän ajan annosteltuun aloitusannoshoitoon 10 mg/kg/vrk (N = 94). Suotuisa kokonaisvaste saatiin 50 %:lla potilaista vakioannoshoitoryhmässä ja 46 %:lla potilaista aloitusannoshoitoryhmässä modifioidussa intent-to-treat-analyysissä. Erot eivät olleet tilastollisesti merkitseviä. Kuumeen laskemisen mediaaniaika oli samanlainen vakioannos- ja aloitusannoshoitoryhmissä (6 ja 5 päivää, vastaavasti). Kahdentoista viikon kuluttua ensimmäisestä AmBisome liposomal -annoksesta 72 % vakioannoshoitoryhmän ja vastaavasti 59 % aloitusannoshoitoryhmän potilaista oli elossa. Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

Invasiivinen kandidiaasi

AmBisome liposomal (3 mg/kg/vrk) oli yhtä tehokas kuin mikafungiini (100 mg/vrk [Kehon paino > 40 kg] tai 2 mg/kg/vrk [Kehon paino ≤ 40 kg]) kandidemian ja invasiivisen kandidiaasin ensivaiheen hoitona satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, monikansallisessa vastaavuustutkimuksessa aikuisilla ja lapsilla. AmBisome liposomal -valmisteen ja mikafungiinin annostelun mediaani oli 15 päivää. Suotuisa kokonaisvaste oli 89,5 % (170/190) AmBisome liposomal -ryhmässä ja 89,6 % (181/202) mikafungiini-ryhmässä (per protocol -analyysi). Pediatrinen alatutkimus, jossa oli 98 potilasta joista 57 oli alle 2 vuotiaita (mukaan lukien 19 keskosta), osoitti suotuisan kokonaisvasteen: 88,1 % (37/42) AmBisome liposomal -ryhmässä ja 85,4 % (35/41) mikafungiini-ryhmässä (per protocol -analyysi).

Invasiivinen mukormykoosi

Retrospektiivinen analyysi kattaa 15 vuoden ajanjakson sisälsi 59 potilasta, joilla oli hematologisia syöpäsairauksia ja todettu tai todennäköinen mukormykoosi. Hoito onnistui 18 potilaalla (37 %): hoitoon reagoi 9 potilasta 39:sta jotka saivat konventionaalista amfoterisiini B:tä (23 %) ja 7 potilasta 12:sta jotka saivat AmBisome liposomal -valmistetta (58 %). Prospektiivisessä pilottitutkimuksessa, jossa potilaat saivat suuriannoksista (10 mg/kg/vrk) AmBisome liposomal -hoitoa ja leikkaushoitoa (leikkaus tehtiin 71 %:lle potilaista), kokonaisvasteosuus oli 36 % viikolla 4 ja 45 % viikolla 12 ja kreatiinipitoisuuden todettiin kaksinkertaistuneen 40 %:lla potilaista (ohimenevästi 63 %:ssa tapauksista).

Kryptokokkimeningiitti

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, vertailevassa monikeskustutkimuksessa 94-0-013 arvioitiin AmBisome liposomal 3 mg/kg -hoidon (N = 86) ja AmBisome liposomal 6 mg/kg -hoidon (N = 94) tehoa verrattuna amfoterisiini B:n deoksikolaatin annokseen 0,7 mg/kg (N = 87) kryptokokkimeningiitin hoidossa HIV-positiivisilla potilailla. Kryptokokkimeningiitti oli dokumentoitu lähtötilanteessa tehdyn likvoriviljelyn positiivisen tuloksen perusteella 73:lla AmBisome liposomal 3 mg/kg -hoitoa saaneista potilaista, 85:llä AmBisome liposomal 6 mg/kg -hoitoa saaneista potilaista ja 76:lla amfoterisiini B:n deoksikolaattia saaneista potilaista. Potilaat saivat tutkimuslääkettä kerran vuorokaudessa 11–21 päivän pituisen induktiojakson ajan, minkä jälkeen hoitoa jatkettiin suun kautta annettuna flukonatsolilla (200–400 mg/vrk) niin, että tutkimussuunnitelman mukaisen hoidon pituudeksi tuli yhteensä 10 viikkoa. Mykologisesti arviointikelpoisilla potilailla (joita olivat määritelmän mukaan kaikki satunnaistetut potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä ja joilla oli positiivinen tulos likvoriviljelyssä lähtötilanteessa ja vähintään yhdessä viljelyssä sen jälkeen) hoidon katsottiin onnistuneen viikon 2 kohdalla 58 %:lla (35/60) potilaista, jotka saivat AmBisome liposomal 3 mg/kg -hoitoa, 48 %:lla (36/75) potilaista, jotka saivat AmBisome liposomal 6 mg/kg -hoitoa, ja 48 %:lla (29/61) potilaista, jotka saivat amfoterisiini B:tä. Viikon 10 kohdalla hoidon katsottiin onnistuneen (mihin kuului hoidon kliininen onnistuminen ja likvoriviljelyn tuloksen muuttuminen negatiiviseksi viikon 10 kohdalla tai sitä ennen) 37 %:lla (27/73) potilaista, jotka saivat AmBisome liposomal 3 mg/kg -hoitoa, ja 49 %:lla (42/85) potilaista, jotka saivat AmBisome liposomal 6 mg/kg -hoitoa, verrattuna 53 %:iin (40/76) potilaista, jotka saivat 0,7 mg/kg amfoterisiini B:tä. Elossaolo-osuudet viikon 10 kohdalla olivat 86 %

(74/86) potilailla, jotka saivat AmBisome liposomal 3 mg/kg -hoitoa, 90 % (85/94) potilailla, jotka saivat AmBisome liposomal 6 mg/kg -hoitoa, ja 89 % (77/87) potilailla, jotka saivat 0,7 mg/kg amfoterisiini B:tä.

Satunnaistetussa, avoimessa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (AMBITION) arvioitiin suureen AmBisome liposomal -kerta-annokseen perustuvan hoidon käyttöä suhteessa vertailuryhmään (joka sai 7 päivän pituisen, amfoterisiini B:n deoksikolaattin perustuvan hoidon) HIV-infektioon liittyvän kryptokokkimeningiitin hoidossa. Tutkimukseen otettiin ja satunnaistettiin yhteensä 844 aikuista HIV-potilasta, joilla oli ensimmäistä kertaa kryptokokkimeningiitti ja joilla diagnoosin perusteena oli positiivinen tulos likvorinäytteen nigrosiinivärjäyksessä tai kryptokokkiantigeenitestissä (CrAg:n lateraalivirtausmääritys).

Potilaat satunnaistettiin (suhteessa 1:1) saamaan joko kerta-annos (10 mg/kg) AmBisome liposomal -valmistetta ja 14 päivän ajan flusytosiinia (100 mg/kg/vrk) ja flukonatsolia (1 200 mg/vrk) tai amfoterisiini B:n deoksikolaattia (1 mg/kg/vrk) ja flusytosiinia (100 mg/kg/vrk) 7 päivän ajan, minkä jälkeen annettiin flukonatsolia (1 200 mg/vrk) päivinä 8–14. 2 viikon pituisen induktiojakson päätyttyä kaikki potilaat saivat flukonatsolia 800 mg vuorokaudessa 8 viikon ajan ja tämän jälkeen 200 mg vuorokaudessa. Retroviruslääkitys aloitettiin, aloitettiin uudelleen tai vaihdettiin toisella lääkeaineella toteutettuun uuteen retroviruslääkitykseen viikkojen 4–6 aikana. Retroviruslääkitys valittiin kansallisten suositusten mukaisesti.

Ensisijainen analyysi perustui intention-to-treat-potilasjoukkoon (n = 814), johon otettiin kaikki satunnaistetut potilaat, joiden kohdalla mikään myöhäinen poissulkukriteeri ei täytynyt. Ensisijainen päätetapahtuma oli mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus 10 viikon kuluttua satunnaistamisesta. Tutkimuksen voima riitti vähintään samanveroisuuden osoittamiseen 10 prosenttiyksikön marginaalia käyttäen. 10 viikon kohdalla tutkimuksen aikana oli ilmoitettu kuolleen 101 potilasta (24,8 %; 95 %:n luottamusväli 20,7; 29,3) AmBisome liposomal -ryhmässä ja 117 potilasta (28,7 %; 95 %:n luottamusväli 24,4; 33,4) vertailuryhmässä (ero -3,9 prosenttiyksikköä); yksitahaisen 95 %:n luottamusvälin yläraja oli 1,2 prosenttiyksikköä (vähintään samanveroisuuden marginaalin alueella; $p < 0,001$ vähintään samanveroisuuden suhteen). Sienten puhdistuma likvorista oli -0,40 \log_{10} CFU-yksikköä (pesäkkeen muodostavaa yksikköä) millilitraa kohti vuorokaudessa liposomaalista amfoterisiini B:tä saaneessa ryhmässä ja -0,42 \log_{10} CFU-yksikköä millilitraa kohti vuorokaudessa vertailuryhmässä.

5.2 Farmakokineetiikka

AmBisome liposomal -valmisteen farmakokineettistä profiilia, joka perustuu amfoterisiini B:n kokonaispitoisuuksiin plasmassa, määritettiin syöpäpotilailla, joilla oli kuumeista neutropeniaa sekä luuydinsiirtopotilailla, jotka saivat yhden tunnin infuusiona 1,0–7,5 mg/kg/vrk AmBisome liposomal -valmistetta 3–20 päivää. AmBisome liposomal -valmisteen farmakokineettinen profiili poikkesi merkittävästi kirjallisuudessa raportoiduista amfoterisiini B:n tavanomaisista profiileista siten, että amfoterisiini B pitoisuudet plasmassa (C_{max}) ja altistuminen (AUC_{0-24}) olivat suuremmat AmBisome liposomal -valmisteen kuin tavanomaisen amfoterisiini B:n antamisen jälkeen.

Imeytyminen

Ensimmäisen ja viimeisen annoksen jälkeen AmBisome liposomal -valmisteen farmakokineettiset parametrit (k.a. \pm SD) vaihtelivat seuraavasti:

C_{max} :	7,3 $\mu\text{g/ml}$ (\pm 3,8) – 83,7 $\mu\text{g/ml}$ (\pm 43,0)
$T_{1/2}$:	6,3 h (\pm 2,0) – 10,7 h (\pm 6,4)
AUC_{0-24} :	27 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (\pm 14) – 555 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (\pm 311)
Puhdistuma (Cl):	11 ml/h/kg (\pm 6) – 51 ml/h/kg (\pm 44)
Jakaantumistilavuus (V_{ss}):	0,10 l/kg (\pm 0,07) – 0,44 l/kg (\pm 0,27)

Farmakokineettiset minimi- ja maksimiarvot eivät välttämättä ole peräisin pienimmistä ja suurimmista annoksista. Vakaa tila ilmeni AmBisome liposomal -valmisteen antamisen jälkeen nopeasti (yleensä 4 päivän kuluessa lääkkeen antamisesta).

Jakautuminen

AmBisome liposomal -valmisteen farmakokinetiikka ensimmäisen annoksen jälkeen näyttää epälineaariselta, siten että seerumin AmBisome liposomal -pitoisuudet ovat suuremmat kuin suhteessa annoksen suurenemiseen. Tämän epäsuhtaisen annosvasteen uskotaan johtuvan AmBisome liposomal -valmisteen retikuloendoteliaalipuhdistumasta. Lääkeaineen ei ole todettu merkittävästi kertyvän plasmaan 1 - 7,5 mg/kg/vrk:n toistuvan annostelun jälkeen. Ensimmäisenä päivänä ja vakaassa tilassa todettu jakaantumistilavuus viittaa siihen, että AmBisome liposomal jakaantuu laajalti kudoksiin.

Eliminaatio

Toistuvan annostelun jälkeen AmBisome liposomal -valmisteen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2\beta}$) on ollut noin 7 tuntia. AmBisome liposomal -valmisteen erittymistä ei ole tutkittu.

Metabolia

Amfoterisiini B:n ja AmBisome liposomal -valmisteen metabolisia kulkureittejä ei tunneta. Liposomien koon takia ei tapahdu AmBisome liposomal -valmisteen glomerulussuodatusta eikä eliminaatiota munuaisten kautta, siten vältetään amfoterisiini B:n yhteisvaikutus distaalitubulusten solujen kanssa. Lisäksi näin alenee tavanomaisiin amfoterisiini B -tuotteisiin liittyvä nefrotoksisuuden riski.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta AmBisome liposomal -valmisteen farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu muodollisesti. Tiedot viittaavat siihen, että annosta ei tarvitse säätää erikseen potilailla, joita hoidetaan hemodialyysillä tai suodatushoimenpiteillä, mutta että AmBisome liposomal -valmisteen annostelua on kuitenkin vältettävä toimenpiteen aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annoksen toksisuustutkimuksissa koirilla (1 kk), kaneilla (1 kk) ja rotilla (3 kk), yhtä suurilla annoksilla, tai joillakin lajeilla pienemmillä annoksilla kuin kliiniset terapeutiset annokset 1–3 mg/kg/vrk, AmBisome liposomal -valmisteen toksisuuden kohde-elimet olivat maksa ja munuaiset, jotka molemmat ovat tunnettuja amfoterisiini B:n toksisuuden kohde-elimiä.

AmBisome liposomal -valmisteen todettiin olevan ei-genotoksinen bakteeri- ja nisäkäsjärjestelmissä.

AmBisome liposomal -valmisteen karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Rotilla ei havaittu urosten ja naaraiden suvunjakamiskykyyn kohdistuvia haittavaikutuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hydrattu soijafosfatidyylikoliini

Kolesteroli

Distearoyylifosfatidyyliglyseroli (natriumsuola)

Alfa-tokoferoli

Sakkarooosi

Dinatriumsukkinaattiheksahydraatti

Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

AmBisome liposomal -valmisteen laimentamiseen / dispergointiin ei saa käyttää fysiologista keittosuolaliuosta (0,9 % natriumkloridiliuos) eikä liuoksia, jotka sisältävät bakteriostaatteja (esim. bentsyylialkoholia). Ne, kuten muutkin infuusionesteet glukoosi-infuusionestettä lukuun ottamatta, saattavat sakkauttaa amfoterisiini B:tä. AmBisome liposomal voidaan dispergoida vain steriiliin veteen injektiota varten ja laimentaa vain glukoosi-infuusionesteellä.

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

AmBisome liposomal -valmisteen kesto aika käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen

Koska AmBisome liposomal ei sisällä mitään säilytysaineita, käyttövalmiiksi saatettu ja laimennettu dispersio on mikrobiologisista syistä käytettävä välittömästi. Säilytysajat ja annostelua edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne saa normaalisti ylittää 24 tuntia kun valmiste säilytetään 2 °C–8 °C:n lämpötilassa, ellei infuusionesteen valmistus ole tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa (ks. kemiallinen ja fysikaalinen kesto aika alla).

Käyttövalmiiksi saatettu AmBisome liposomal: Lasisessa injektio-pullossa dispersio tulee säilyttää alle 25 °C:ssa, normaalissa valossa. Ei saa jäätyä. Polypropeeniruiskuissa dispersio tulee säilyttää 2 °C–8 °C:ssa. Ei saa jäätyä. Avattua injektio-pulloa ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten.

Valmistettu infuusioneste, dispersio: PVC:stä tai polyolefiinista valmistettu infuusiopussi säilytetään alle 25 °C:ssa, normaalissa valossa. Ei saa jäätyä.

Kemiallinen ja fysikaalinen kesto aika on seuraava

Käyttövalmiiksi saatettu AmBisome liposomal: Lasisessa injektio-pullossa 24 tuntia alle 25 °C, normaalissa valossa.

Lasisessa injektio-pullossa ja polypropeeniruiskussa enintään 7 vrk 2 °C–8 °C:n lämpötilassa.

Valmistettu infuusioneste, dispersio:

PVC:stä tai polyolefiinista valmistetut infuusiopussit, ks. suositukset taulukosta 3.

Taulukko 3 Valmisteen stabiliteetti, kun se on saatettu käyttövalmiiksi injektio-nesteisiin käytettävällä vedellä ja sen jälkeen laimennettu glukoosiin (PVC- tai polyolefiini-infuusiopussit)

Infuusioneste, dispersio	Laimennos	Amfoterisiini B:n pitoisuus mg/ml	Maksimi-säilytysaika 2 °C–8 °C	Maksimi-säilytysaika 25 ± 2 °C
Glukoosi 50 mg/ml	1:2	2,0	7 vrk	3 vrk
	1:8	0,5	7 vrk	3 vrk
	1:20	0,2	4 vrk	1 vrk
Glukoosi 100 mg/ml	1:2	2,0	2 vrk	3 vrk
Glukoosi 200 mg/ml	1:2	2,0	2 vrk	3 vrk

6.4 Säilytys

AmBisome liposomal infuusiokuiva-aine, dispersiota varten:
Säilytä alle 25 °C.

Käyttövalmiiksi saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Injektiopullot 10 x 50 mg (10 injektiopulloa on pakattu kymmenen 5 mikronin suodattimen kanssa). AmBisome liposomal on saatavana 20 ml steriilinä, tyyppin I lasisena injektiopullona.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

LUE SEURAAVAT TIEDOT HUOLELLISESTI KOKONAAN ENNEN KUIN ALOITAT LÄÄKEVALMISTEEN KÄYTTÖVALMIIKSI SAATTAMISEN.

AmBisome liposomal EI ole vaihdettavissa toisiin amfoterisiinivalmisteisiin.

AmBisome liposomal -valmisteen saa saattaa käyttövalmiiksi vain steriiliin injektioneesteisiin käytettävään veteen (ilman bakteriostaattia), ja sen saa laimentaa glukoosi-infuusionesteellä (50, 100 tai 200 mg/ml).

Muiden kuin suositeltujen liuosten käyttäminen tai bakteriostaatti (esim. bentsyylialkoholi)infuusioneste, dispersiossa saattaa aiheuttaa AmBisome liposomal -valmisteen saostumisen.

AmBisome liposomal EI ole yhteensopiva keittosuolaliuoksen (0,9 % natriumkloridiliuos) kanssa eikä sitä saa saattaa käyttövalmiiksi eikä laimentaa keittosuolaliuokseen. Sitä ei myöskään saa antaa laskimoon letkun kautta, jota on käytetty keittosuolan antamiseen, ellei letkua huuhdella ensin infuusioihin käytettävällä glukoosiliuoksella (50, 100 tai 200 mg/ml). Jos näin toimiminen ei ole mahdollista, AmBisome liposomal on annettava eri letkun kautta.

AmBisome liposomal -valmistetta EI saa sekoittaa muiden lääkkeiden tai elektrolyyttien kanssa.

Valmisteen kaikessa käsittelyssä on noudatettava tarkoin aseptista tekniikkaa, koska AmBisome liposomal -valmiste ei sisällä säilytysainetta eikä bakteriostaattia. Sama ohje koskee myös käyttövalmiiksi saattamisessa ja laimentamisessa käytettäviä materiaaleja.

AmBisome liposomal -injektiopullot (sisältävät 50 mg amfoterisiini B:tä) saatetaan käyttövalmiiksi seuraavasti:

Jos useampi kuin yksi injektiopullo on saatettava käyttövalmiiksi, **käyttövalmiiksi saattaminen ja dispergointi on suoritettava yhden injektiopullon osalta loppuun** ennen steriilin veden lisäämistä seuraavaan injektiopulloon.

1. Lisää AmBisome liposomal -injektiopulloon 12 ml steriiliä injektioneesteisiin käytettävää vettä, jolloin pitoisuudeksi saadaan 4 mg/ml amfoterisiini B:tä.
2. RAVISTA INJEKTIO PULLO A VOIMAKKA ASTI 30 sekunnin ajan VÄLITTÖMÄSTI veden lisäämisen jälkeen, jotta AmBisome liposomal -kuiva-aine dispergoituu täysin. Käyttövalmiiksi saatettu konsentraatti on läpikuultava, keltainen dispersio. Tarkista injektio pullossa oleva dispersio silmämääräisesti, ettei siinä näy hiukkasia ja jatka ravistamista, kunnes kuiva-aine on täysin dispergoitunut. Älä käytä, jos havaitset viitteitä saostumista.

- Laske käyttövalmiiksi saatetun edelleen laimennettavan AmBisome liposomal -valmisteen (4 mg/ml) määrä (ks. taulukko 4).
- Infuusioneste saadaan laimentamalla käyttövalmiiksi saatettu AmBisome liposomal tilavuuden perusteella yhdestä yhdeksääntoista (1–19) osaan infuusiioihin käytettävää glukoosiliuosta (50, 100 tai 200 mg/ml), jolloin lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan suositeltu pitoisuus 0,20–2 mg/ml amfoterisiini B:tä eli AmBisome liposomal -valmistetta (ks. taulukko 4).
- Vedä laskemasi tilavuus käyttövalmiiksi saatettua AmBisome liposomal -dispersiota steriiliin injektioruiskuun. Suodata AmBisome liposomal pakkauksen sisältämän 5 mikronin suodattimen avulla steriiliin astiaan, jossa on oikea määrä infuusiioihin käytettävää glukoosiliuosta (50, 100 tai 200 mg/ml). Laskimoon annettavan AmBisome liposomal -infuusion yhteydessä voidaan tarvittaessa käyttää letkunsisäistä suodatinta. Suodattimen keskimääräinen huokoskoko ei kuitenkaan saa olla alle 1 mikronia.

AmBisome liposomal -valmisteen valmistaminen infuusiota varten

Alla olevassa taulukossa on esimerkki käyttövalmiiksi saatetun AmBisome liposomal -valmisteen valmistuksesta infuusiota varten annoksella 3 mg/kg käyttäen 5-prosenttista glukoosiliuosta.

Taulukko 4 Esimerkki AmBisome liposomal -dispersion valmistamisesta infuusiota varten annoksella 3 mg/kg käyttäen 5-prosenttista glukoosiliuosta*

AmBisome liposomal -valmisteen käyttövalmiiksi saattaminen				Käyttövalmiiksi saatetun dispersion laimentaminen 5-prosenttiseen glukoosiin (G 5 %)					
Potilaan paino (kg)	Tarvittava injektio-pullojen lukumäärä käyttövalmiiksi saattamista varten (12 ml injektio-nesteisiin käytettävää vettä kussakin injektio-pullossa)**	Laimentamista varten ruiskuun vedettävä AmBisome liposomal -määrä		Pitoisuuden 0,2 mg/ml valmistaminen (laimennos 1:20)			Pitoisuuden 2,0 mg/ml valmistaminen (laimennos 1:2)		
		mg	Vastaava tilavuus käyttövalmiiksi saatettua dispersiota (ml)***	Käyttövalmiiksi saatetun AmBisome liposomal -valmisteen tilavuus (ml)***	5-prosenttisen glukoosiliuoksen tarvittava tilavuus (ml)	Kokonais-tilavuus (AmBisome liposomal + 5-prosenttinen glukoosiliuos, ml)	Käyttövalmiiksi saatetun AmBisome liposomal -valmisteen tilavuus (ml)***	5-prosenttisen glukoosiliuoksen tarvittava tilavuus (ml)	Kokonais-tilavuus (AmBisome liposomal + 5-prosenttinen glukoosiliuos, ml)
10	1	30	7,5	7,5	142,5	150	7,5	7,5	15
25	2	75	18,75	18,75	356,25	375	18,75	18,75	37,5
40	3	120	30	30	570	600	30	30	60
55	4	165	41,25	41,25	783,75	825	41,25	41,25	82,5
70	5	210	52,5	52,5	997,5	1050	52,5	52,5	105
85	6	255	63,75	63,75	1211,25	1275	63,75	63,75	127,5

* Huomaa, että tämä taulukko koskee vain annoksia 3 mg/kg. Jos potilaalle on määrätty toisenlainen annos, laskelmia on muutettava vastaavasti.

** Injektio-pullon (injektio-pullojen) koko sisältöä ei välttämättä tarvita annoksen valmistamiseksi potilaalle.

*** Jokainen AmBisome liposomal -injektio-pullo saatetaan käyttövalmiiksi 12 ml:llä steriiliä injektio-nesteisiin käytettävää vettä, jolloin amfoterisiini B:n pitoisuudeksi saadaan 4 mg/ml.

Osittain käytettyjä injektio-pulloja EI SAA säilyttää myöhempää antoa varten. Kun injektio-pullo on saatettu käyttövalmiiksi, se EI SAA JÄÄTYÄ.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO

11795

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/ UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12.07.1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 09.10.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.6.2024

1. LÄKEMEDLETS NAMN

AmBisome liposomal 50 mg pulver till infusionsvätska, dispersion

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En AmBisome liposomal injektionsflaska innehåller 50 mg amfotericin B inkapslat i liposomer. Efter rekonstituering innehåller koncentratet 4 mg/ml amfotericin B.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller natrium och cirka 900 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till infusionsvätska, dispersion.

Sterilt, gul frystorkad kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Liposomalt amfotericin B, AmBisome liposomal, är indicerat för:

behandling av svåra systemiska och djupa svampinfektioner

behandling av visceral leishmaniasis

förebyggande av invasiva svampinfektioner hos levertransplantationspatienter samt disseminerad kryptokockos, inklusive kryptokockmeningit, som förknippas med hivinfektion

behandling av förmodad svampinfektion hos neutropena patienter med feber.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Den rekommenderade dosen av AmBisome liposomal vid respektive indikation anges nedan.

Behandling och förebyggande av svampinfektioner (mykoser)

Vid behandling av systemiska mykotiska infektioner påbörjas behandling med 3 till 5 mg/kg dagligen under minst 14 dagar. Doseringen av amfotericin B i AmBisome liposomal måste justeras enligt varje patients specifika behov. Durationen av behandlingen beror på infektionens karaktär och svårighetsgrad.

Mucormycosis

Vid misstänkt eller bekräftad infektion, initiera behandling med 5 till 10 mg/kg per dag. Hos patienter där hjärnan är involverad eller vid organtransplantation sker behandling med 10 mg/kg, administrerad dagligen. Undvik en långsam upptrappning av doser. Durationen av behandlingen ska bestämmas på

individnivå. Kurer upp till 56 dagar är vanligt använda i klinisk praxis; längre duration av terapi kan behövas för djupt sittande infektioner eller vid fall av förlängd kur av kemoterapi eller neutropeni.

Doser större än 5 mg/kg och upp till 10 mg/kg har använts under kliniska läkemedelsprövningar och vid klinisk praxis. Det finns en begränsad mängd data för säkerhet och effekt för AmBisome liposomal för behandling av mucormycosis på dessa högre doser. Därför ska en nytta-riskbedömning göras på individuell patientnivå för att bestämma om potentiell nytta av behandling bedöms överväga de kända ökade toxikologiska riskerna vid högre AmBisome liposomal doser (se avsnitt 4.4).

Kryptokockmeningit

Singelbehandling: Påbörja behandling med 3 till 6 mg/kg/dag AmBisome liposomal i 14 dagar.

Högdosinduktionsbehandling av HIV-associerad kryptokockmeningit: Administrera en singeldos på 10 mg/kg AmBisome liposomal dag 1, i kombination med daglig flucytosin 100 mg/kg och daglig flukonazol 1 200 mg, båda administrerad i 14 dagar.

Efter induktionsperioden på 2 veckor ska patienterna få flukonazol 800 mg dagligen i 8 veckor och därefter en doseras 200 mg dagligen enligt behandlande läkares bedömning.

Visceral leishmaniasis

Vid visceral leishmaniasis kan en alternativ dosering på 1 - 1,5 mg/kg/dag i 21 dagar eller 3 mg/kg/dag i 10 dagar användas.

Behandling av förmodad svampinfektion hos neutropena patienter med feber (empirisk behandling)

Påbörja behandling med 3 mg/kg, administrerad dagligen i 10 till 14 dagar, eller tills neutropenin är avklarad.

Pediatrika patienter

AmBisome liposomal har studerats på barn i åldern 1 månad till 18 år. Doseringen ska beräknas per kg kroppsvikt på samma sätt som för vuxna.

Säkerhet och effekt för AmBisome liposomal för spädbarn yngre än 1 månad har inte fastställts.

Äldre patienter

Ingen förändring av dos eller doseringsfrekvens krävs.

Nedsatt njurfunktion

AmBisome liposomal har givits till patienter med befintlig nedsatt njurfunktion, i doser på 1–5 mg/kg i kliniska försök. Ingen ändring av dos eller frekvens krävdes (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga tillgängliga data som kan ge en dosrekommendation för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

AmBisome liposomal ska användas under noggrann övervakning på sjukhus. AmBisome liposomal ska ges som intravenös infusion under 30–60 minuter. Vid doser över 5 mg/kg rekommenderas intravenös infusion given under 2 timmar (se avsnitt 4.4). Den rekommenderade koncentrationen för intravenös infusion är 0,20–2,0 mg/ml av amfotericin B i form av AmBisome liposomal (se avsnitt 6.6).

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

AmBisome liposomal är kontraindicerat hos patienter med överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av övriga innehållsämnen, om läkaren inte anser att sjukdomstillståndet som kräver behandling är livsfarligt och endast kan behandlas med AmBisome liposomal.

4.4 Varningar och försiktighet

Anafylaxi och anafylaktoida reaktioner har rapporterats i samband med AmBisome liposomal-infusion. Om en svår anafylaktisk/anafylaktoid reaktion uppträder, ska infusionen omedelbart avbrytas och patienten ska inte ges ytterligare AmBisome liposomal-infusioner.

Andra svåra infusionsrelaterade reaktioner kan förekomma under administrering av läkemedel som innehåller amfotericin B, däribland AmBisome liposomal (se avsnitt 4.8). Även om infusionsrelaterade reaktioner vanligtvis inte är allvarliga, bör försiktighetsåtgärder övervägas för prevention eller behandling av sådana reaktioner hos patienter på AmBisome liposomal-terapi. Långsammare infusionshastighet (mer än 2 timmar) eller standarddoser av difenhydramin, paracetamol, petidin och/eller hydrokortison har rapporterats vara effektiva vid prevention eller behandling.

Det är visat att AmBisome liposomal är avsevärt mindre toxiskt än konventionellt amfotericin B, i synnerhet vad gäller njurtoxicitet. Detta innebär dock inte att biverkningar, inklusive njurbiverkningar, kan uteslutas.

I studier där man jämförde AmBisome liposomal 3 mg/kg/dag med högre doser (5, 6 eller 10 mg/kg/dag) fann man att incidensen av förhöjt serumkreatinin, hypokalemi och hypomagnesemi var märkbart högre i högdosgrupperna.

Regelbundna laboratoriekontroller av serumelektrolyter, i synnerhet kalium och magnesium, samt av njur-, lever- och blodbildningsfunktion bör utföras. På grund av risken för hypokalemi, kan lämpligt kaliumtillskott behövas under behandlingen med AmBisome liposomal. Om en kliniskt signifikant nedsättning av njurfunktionen eller försämring av andra parametrar inträffar, måste man överväga dosminskning, behandlingsavbrott eller utsättning. Fall av hyperkalemi (varav vissa leder till hjärtarytmier och hjärtstillestånd) har rapporterats. De flesta av dem uppträdde hos patienter med nedsatt njurfunktion, och vissa fall efter kaliumtillskott hos patienter med tidigare hypokalemi. Därför ska njurfunktion och laboratorieutvärdering av kalium mätas före och under behandlingen. Detta är särskilt viktigt för patienter med befintlig njursjukdom som redan har haft njursvikt, eller hos patienter som får samtidigt nefrotoxiska läkemedel (se avsnitt 4.5).

Akut lungtoxicitet har rapporterats för patienter som fått amfotericin B (i form av natriumdeoxikolatkomplex) under eller strax efter leukocytttransfusioner. Det rekommenderas att sådana infusioner ges med så långt mellanrum som möjligt och att lungfunktionen övervakas.

Hjälpämnen

Det bör noteras att AmBisome liposomal innehåller cirka 900 mg sackaros i varje injektionsflaska. Detta bör beaktas hos patienter med diabetes.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga specifika interaktionsstudier har utförts med AmBisome liposomal. Det är dock känt att följande läkemedel interagerar med amfotericin B och kan ha interaktioner med AmBisome liposomal:

Nefrotoxiska läkemedel: samtidig administrering av amfotericin B och andra nefrotoxiska läkemedel (t.ex. ciklosporin, aminoglykosider och pentamidin), kan höja risken för läkemedelsinducerad njurtoxicitet hos vissa patienter. Hos patienter som samtidigt behandlades med ciklosporin och/eller aminoglykosider kunde emellertid AmBisome liposomal sättas i samband med signifikant minskad nefrotoxicitet jämfört med amfotericin B.

Regelbundna kontroller av njurfunktionen rekommenderas för patienter som får AmBisome liposomal tillsammans med något nefrotoxiskt läkemedel.

Kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) och diuretika: samtidig användning av kortikosteroider, ACTH och diuretika (loop och tiazid) kan förstärka risken för hypokalemi.

Digitalisglykosider: AmBisome liposomal-inducerad hypokalemi kan förstärka risken för digitalistoxicitet.

Muskelavslappande medel: AmBisome liposomal-inducerad hypokalemi kan förstärka den muskelförlamande effekten av avslappande medel (t.ex. tubokurarin).

Antimykotika: samtidig användning med flucytosin kan öka toxiciteten hos flucytosin möjligen genom ökat cellupptag och/eller försämrad renal utsöndring.

Antineoplastik: användning samtidigt med antineoplastisk kan öka risken för njurtoxicitet, bronkospasm och hypotension. Försiktighet ska iaktas vid samtidig behandling med antineoplastisk.

Leukocytttransfusioner: akut lungtoxicitet har rapporterats hos patienter som fått amfotericin B (i form av natriumdeoxikolatkomplex) under eller strax efter leukocytttransfusioner. Det rekommenderas att sådana infusioner ges med så långt mellanrum som möjligt och att lungfunktionen övervakas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerheten för behandling av gravida kvinnor med AmBisome liposomal har inte fastställts. AmBisome liposomal bör endast användas under graviditet om de möjliga fördelarna överväger de potentiella riskerna för modern och fostret.

Systemiska svampinfektioner har med framgång behandlats hos gravida kvinnor med konventionellt amfotericin B utan uppenbara effekter på fostret, men antalet rapporterade fall är otillräckligt för att man ska kunna dra några slutsatser i fråga om säkerheten med AmBisome liposomal under graviditet.

Amning

Det är inte känt om AmBisome liposomal utsöndras i human modersmjölk. Då man fattar beslut om eventuell amning under behandling med AmBisome liposomal bör man väga in såväl den potentiella risken för barnet som nyttan av amningen för barnet och nyttan av AmBisome liposomal-behandlingen för modern.

Fertilitet

Embryofetalutvecklingsstudier i både råttor och kaniner tyder inte på att AmBisome liposomal har någon teratogen effekt i dessa arter.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Effekterna av AmBisome liposomal på förmågan att framföra fordon och/eller använda maskiner har inte undersökts. Några av de biverkningar som presenteras nedan för AmBisome liposomal kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Feber och frossa/stelhet är de mest frekventa infusionsrelaterade reaktionerna som kan förväntas i samband med att AmBisome liposomal ges. Mindre vanliga infusionsrelaterade reaktioner kan bestå av ett eller flera av följande symtom: åtstramande känsla eller smärta i bröstkorgen, dyspné, bronkospasm, hudrodnad, takykardi, hypotension och muskuloskeletal smärta (artralg, smärta i ryggen eller i skelettet). Dessa symtom försvinner snabbt när infusionen avbryts och behöver inte uppträda vid varje påföljande dos eller vid lägre infusionshastighet (mer än 2 timmar). Dessutom kan infusionsrelaterade reaktioner också förebyggas genom premedicinering. Vid allvarliga infusionsrelaterade reaktioner kan dock permanent utsättning av AmBisome liposomal bli nödvändig (se avsnitt 4.4 för information om prevention och behandling av dessa reaktioner).

I två dubbelblinda jämförande studier förekom betydligt mindre infusionsrelaterade reaktioner hos patienter som fått AmBisome liposomal än hos patienter som behandlades med konventionellt amfotericin B eller amfotericin B-lipidkomplex.

I poolade studiedata från randomiserade, kontrollerade, kliniska studier, där AmBisome liposomal jämfördes med konventionell behandling med amfotericin B hos fler än 1 000 patienter, rapporterades att biverkningarna var avsevärt mindre allvarliga och mindre frekventa hos de AmBisome liposomal-behandlade patienterna jämfört med dem som fått konventionell behandling med amfotericin B.

Nefrotoxicitet förekommer i någon mån vid användning av konventionellt amfotericin B, oftast hos de patienter som får läkemedlet intravenöst. I två dubbelblinda studier var incidensen av nefrotoxicitet (mätt som serumkreatininökning mer än 2,0 gånger baslinjevärdet), vilket var cirka hälften av incidensen som rapporterades för konventionellt amfotericin B eller amfotericin B-lipidkomplex.

En randomiserad fas III-studie utvärderade en singeldos på 10 mg/kg AmBisome liposomal tillsammans med 14-dagars behandling med flucytosin och flukonazol, jämfört med kontrollgruppen (1 vecka konventionell amfotericin B plus flucytosin följt av 1 vecka flukonazol) för behandling av hiv-associerad kryptokockmeningit. AmBisome liposomal-behandlade patienterna upplevde färre grad 3 eller 4 biverkningar jämfört med kontrollgruppen. Biverkningsprofilen som observerades i denna patientgrupp var densamma som den övergripande biverkningsprofilen för AmBisome liposomal.

Följande biverkningar har hänförs till AmBisome liposomal, baserat på data från kliniska prövningar och erfarenheter efter godkännande. Frekvensen baseras på en analys av poolade kliniska studier omfattande 688 patienter som behandlats med AmBisome liposomal; frekvensen av biverkningar som framkommit efter godkännande är inte känd. Biverkningarna nedan är listade enligt MedDRAs klassificering av organsystem och är sorterade efter frekvens.

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande svårighetsgrad.

Blodet och lymfsystemet

Mindre vanliga: trombocytopeni

Ingen känd frekvens: anemi

Immunsystemsjukdomar

Mindre vanliga: anafylaktoid reaktion

Ingen känd frekvens: anafylaktiska reaktioner, överkänslighet

Metabolism och nutrition

Mycket vanliga: hypokalemi

Vanliga: hyponatremi, hypokalcemi, hypomagnesemi, hyperglykemi, hyperkalemi

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk

Mindre vanliga: kramper

Hjärtsjukdomar

Vanliga: takykardi

Ingen känd frekvens: hjärtstillestånd, arytm

Vaskulära sjukdomar

Vanliga: hypotension, vasodilatation, hudrodnad

Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar

Vanliga: dyspné

Mindre vanliga: bronkospasm

Magtarmkanalen

Mycket vanliga: illamående, kräkningar

Vanliga: diarré, buksmärta

Lever och gallvägar

Vanliga: avvikande värden på leverfunktionsprover, hyperbilirubinemi, förhöjda alkaliska fosfataser

Sjukdomar i hud och subkutan vävnad

Vanliga: hudutslag

Ingen känd frekvens: angioneurotiskt ödem

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Vanliga: ryggsmärta

Ingen känd frekvens: rabdomyolys (associerad med hypokalemi), muskuloskeletal smärta (beskrivs som artralgi eller smärta i skelett)

Njur- och urinvägssjukdomar

Vanliga: kreatininstegring, förhöjda ureavärden i blod

Ingen känd frekvens: njursvikt, njurinsufficiens

Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe

Mycket vanliga: stelhet, pyrex

Vanliga: bröstsmärta

Effekter på kemiska analyser av fosfor:

Förhöjda fosfatkoncentrationer i serum kan förekomma i prover från patienter som fått AmBisome liposomal, när provet analyseras med PHOSm-metod (används t.ex. i Beckman Coulter-analysatorer, inklusive Synchron LX20). Detta prov är avsett för kvantitativ bestämning av icke-organiskt fosfor i serum-, plasma- eller urinprov från människa.

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

Toxiciteten hos AmBisome liposomal vid akut överdosering har inte fastställts. Avbryt administrering omedelbart vid överdosering. Övervaka noggrant kliniskt status, inklusive njur- och leverfunktion, serumelektrolyter och hematologiskt status.

Hemodialys eller peritonealdialys verkar inte påverka eliminationen av AmBisome liposomal.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, antibiotika, ATC-kod: J02A A01

Amfotericin B är ett makrocycliskt, antimykotiskt polyenantibiotikum som produceras av *Streptomyces nodosus*. Liposomer är slutna, sfäriska vesikler som bildas av en mängd olika amfifila substanser såsom fosfolipider. Fosfolipider arrangerar sig i tvåskiktmembran när de utsätts för vattenlösningar. Den lipofila delen av amfotericin B gör att läkemedelssubstansen kan integreras i liposomernas lipiddubbel-skikt. När liposomer bildas kan fettlösliga substanser, såsom amfotericin B, integreras i detta membran. Liposomer nedbryts i kroppen via cellernas endosytos i metaboliserande organ såsom levern, mjälten, njurarna och lungorna. Liposomernas storlek bestämmer hur dessa olika organ kan utnyttja dem. Amfotericin B har fungistatisk eller fungicid verkan beroende på den koncentration som uppnås i kroppsvätskorna och på svampens känslighet. Läkemedlet anses verka genom bindning till steroler i svampens cellmembran, vilket leder till en förändring av membranpermeabiliteten, och detta i sin tur medför läckage av en mängd olika molekyler. Däggdjurscellers membran innehåller också steroler, och det har antytts att den skada amfotericin B orsakar på humana celler och på svampceller kan ha gemensamma mekanismer.

Mikrobiologi

Amfotericin B, som är den antimykotiska komponenten i AmBisome liposomal, visar hög grad av *in vitro*-aktivitet mot många svamparter. De flesta stammar av *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Aspergillus fumigatus* och *Talaromyces* (tidigare *Penicillium*) *marneffeii*, och medlemmar ur gruppen mucormycetessvampar inkluderande *Mucor mucedo*, *Rhizomucor* och *Rhizopus oryzae* hämmas av amfotericin B-koncentrationer på 0,03–1,0 µg/ml *in vitro*. Amfotericin B har endast liten eller ingen effekt på bakterier eller virus.

Prov för svampodling och andra relevanta laboratorieanalyser (serologi, histopatologi) ska tas före behandling för att fastställa de sjukdomsalstrande organismerna. Behandling kan påbörjas innan resultaten från odlingarna och andra laborietester har erhållits; men så snart som dessa resultat erhållits ska infektionsbehandlingen justeras i enlighet med dessa.

Känslighet kan variera geografiskt och över tid för utvalda arter, och lokal information om känslighet är önskvärd, speciellt vid behandling av svåra infektioner. I tabeller 1 och 2 finns vägledande information om mikroorganismernas sannolika känslighet för AmBisome liposomal. Liksom i samband med alla mikrobläkemedel har man i samband med AmBisome liposomal identifierat kliniska isolat vars känslighet för AmBisome liposomal är nedsatt. För *in vitro* känslighet, se tabell 1 och 2 (MHK / MIC 90 värden).

Tabell 1 Jästarternas känslighet för AmBisome liposomal *in vitro*

Art	Antal isolat	Intervall [µg/ml]
<i>Candida</i> -arter		
<i>C. albicans</i>	59	0,015 - 0,12
<i>C. glabrata</i>	18	0,5 - 1
<i>C. parapsilosis</i>	18	0,5 - 1
<i>C. krusei</i>	19	0,5 - 2
<i>C. lusitaniae</i>	9	0,06 - 0,125
<i>C. tropicalis</i>	10	0,25 - 1
<i>C. guilliermondii</i>	4	0,06 - 0,12
Andra		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0,03 - 0,06
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	10	0,06 - 0,12
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	3	0,03 - 0,06
<i>Trichosporon inkin</i>	3	0,03 - 0,06
<i>Trichosporon asahii</i>	4	0,01 - 0,03
<i>Geotrichum candidum</i>	4	0,06 - 0,25

Tabell 2 Mögelarternas känslighet för AmBisome liposomal *in vitro*

Art	Antal isolat	Intervall [µg/ml]
<i>Aspergillus</i> -arter		
<i>A. fumigatus</i>	29	0,5 - 2
<i>A. terreus</i>	34	2 - 4
<i>A. flavus</i>	21	1 - 4
<i>A. niger</i>	13	1 - 2
Mucormycetes		
<i>Mucormucor</i> species	17	0,3 - 0,125
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125 - 1
<i>Absidia</i> species	17	0,5 - 2
<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>Oligosporus</i>	3	0,03 - 0,25
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1 - 4
<i>Rhizopus</i> species	12	1 - 4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03 - 0,5
<i>Mucor</i> species	11	0,03 - 0,5
<i>Cunninghamella</i> species	4	0,5 - 4
Andra		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	> 8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1 - 2
<i>Talaromyces</i> (tidigare <i>Penicillium</i>) <i>marneffeii</i>	2	0,03 - 0,25
<i>Penicillium</i> species	2	0,5 - 1
<i>Fusarium solani</i>	2	4 - 8
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0,03 - 0,5
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	1 - 2
<i>Curvularia lunata</i>	2	0,125 - 0,5
<i>Bipolaris australiensis</i>	2	0,01 - 0,06
<i>Rhinoctadiella aquaspersa</i>	2	0,5 - 1

Det är visat att AmBisome liposomal är effektivt i djurmodeller av visceral leishmaniasis (orsakad av *Leishmania infantum* och *Leishmania donovani*). Möss som infekterats med *Leishmania infantum*, och

som behandlats med 3–7 doser av AmBisome liposomal 3 mg/kg, botades vid alla doseringsregimer av AmBisome liposomal snabbare än med natriumstiboglukonat, och ingen toxicitet observerades. Hos möss som infekterats med *Leishmania donovani* var AmBisome liposomal över 5 gånger så effektivt som och över 25 gånger mindre toxiskt än amfotericin B.

Klinisk effekt och säkerhet

Den kliniska effekten av AmBisome liposomal vid systemiska svampinfektioner har fastställts i ett antal kliniska försök, såsom empirisk behandling av feber av okänd orsak hos neutropena patienter och för behandling av visceral leishmaniasis. Dessa studier omfattar jämförande randomiserade studier med AmBisome liposomal jämfört med konventionellt amfotericin B vid verifierade *Aspergillus*- och *Candida*-infektioner där effekterna hos de båda läkemedlen var jämförbara. Hos både vuxna och barn neutropena patienter med feber och som antogs ha svampinfektion, visade resultatet i en randomiserad, dubbelblind, klinisk studie att AmBisome liposomal givet i dosen 3 mg/kg/dag är lika effektivt som konventionellt amfotericin B. Effekten av AmBisome liposomal vid behandling av visceral leishmaniasis har tydligt visats i en stor population av immunokompetenta och immunosupprimerade patienter.

Invasiv mögelsvampinfektion (Invasive Filamentous Fungal Infection, IFFI) inkluderande *Aspergillus spp.*

AmBisome liposomals effekt har visats i en prospektiv, randomiserad multicenterstudie som förstahandsbehandling till immunosupprimerade, i huvudsak neutropena vuxna och barn (> 30 dagar gamla) med diagnosticerad eller förmodad invasiv mögelsvampinfektion (AmBiLoad-studien). Patienterna följdes i 12 veckor. En standardiserad behandlingsregim på 3 mg/kg/dag (N=107) jämfördes med en uppladdningsdos-regim på 10 mg/kg/dag (N=94) under de första 14 dagarna av behandlingen. Ett gott behandlingsresultat erhöles hos 50 % av patienterna behandlade i standarddosgruppen och hos 46 % av patienterna i uppladdningsdos-gruppen i den modifierade intent-to-treatanalysen. Skillnaderna var inte statistiskt signifikanta. Mediantiden till feberfrihet var jämförbar vid standarddos- och uppladdningsdos-gruppen (6 respektive 5 dagar). Tolv veckor efter den första dosen AmBisome liposomal var överlevnaden 72 % i standarddos-gruppen och 59 % i uppladdningsdos-gruppen, en skillnad som inte var statistiskt signifikant.

Invasiv candidiasis

AmBisome liposomal (3 mg/kg/dag) var lika effektivt som micafungin (100 mg/dag [kroppsvikt > 40 kg] eller 2 mg/kg/dag [kroppsvikt ≤ 40 kg]) som förstahandsbehandling av candidemi och invasiv candidiasis i en randomiserad, dubbelblind, multinationell non-inferioritstudie hos vuxna och barn. AmBisome liposomal och micafungin gavs under 15 dagar (mediantid). Gynnsamt behandlingsresultat erhöles hos 89,5 % (170/190) i AmBisome liposomal-gruppen och hos 89,6 % (181/202) i micafungin-gruppen. Den pediatrika undergruppsstudien, som omfattade 98 patienter av vilka 57 var < 2 år gamla, (inkluderande 19 prematura spädbarn) visade gynnsamt behandlingsresultat på: 88,1 % (37/42) för AmBisome liposomal och 85,4 % (35/41) för micafungin (per protokoll analys set).

Invasiv mukormykos

En retrospektiv studie täckande en 15-årsperiod inkluderade 59 patienter med hematologiska maligniteter med diagnosticerad eller förmodad mukormykos. Behandling var framgångsrik hos 18 patienter (37 %): 9 av 39 patienter som erhöles konventionellt amfotericin B (23 %) och 7 av de 12 patienter som erhöles AmBisome liposomal (58 %), svarade på behandling. En prospektiv pilotstudie med högdos AmBisome liposomal (10 mg/kg/dag) och kirurgi (genomförd hos 71 % av patienterna) erhöles ett gynnsamt behandlingsresultat på 36 % vecka 4 och 45 % vecka 12 och en dubblerad kreatininnivå hos 40 % av patienterna (övergående hos 63 %).

Kryptokockmeningit

En randomiserad, dubbelblind, jämförande multicenterstudie, prövning 94-0-013, utvärderade effekten av AmBisome liposomal 3 mg/kg (n = 86) och 6 mg/kg (n = 94) jämfört med amfotericin B deoxikolat 0,7 mg/kg (n = 87) för behandling av kryptokockmeningit hos hiv-infekterade patienter.

Kryptokockmeningit dokumenterades med en positiv CSF kultur vid behandlingsstart hos 73, 85 respektive 76 patienter. Patienterna erhöll studieläkemedel en gång dagligen under en induktionsperiod på 11 till 21 dagar, följt av oral behandling med flukonazol (200-400 mg/dag) för att fullfölja 10 veckors protokollstyrd terapi. Bland mykologiskt utvärderbara patienter (definierade som alla randomiserade patienter som erhöll minst en dos av studieläkemedel, hade en positiv CSF-kultur vid behandlingsstart och minst en uppföljningskultur) uppnådde 58 % (35/60) och 48 % (36/75) av patienterna, som behandlades med AmBisome liposomal, 3 mg/kg respektive 6 mg/kg, ett gynnsamt behandlingssvar efter 2 veckor jämfört med 48 % (29/61) av patienterna som fick amfotericin B. Vid vecka 10 fick 37 % (27/73) och 49 % (42/85) av patienterna som behandlades med AmBisome liposomal, 3 mg/kg respektive 6 mg/kg, ett gynnsamt behandlingssvar (klinisk framgång plus CSF-kulturomvandling vid eller innan vecka 10), jämfört med 53 % (40/76) av patienterna som fick 0,7 mg/kg amfotericin B. Överlevnadsnivån efter 10 veckor var 86 % (74/86) och 90 % (85/94) för patienterna som behandlades med AmBisome liposomal, 3 mg/kg respektive 6 mg/kg, jämfört med 89 % (77/87) av patienterna som fick 0,7 mg/kg amfotericin B.

En öppen randomiserad fas III, multicenterstudie, AMBITION, utvärderade singel högdos AmBisome liposomal-baserad behandling jämfört med kontrollgruppen (7-dagar amfotericin B deoxikolatbaserad behandling) för hiv-associerad kryptokockmeningit. Studien inkluderade och randomiserade totalt 844 vuxna patienter med hiv som haft en första episod kryptokockmeningit, diagnostiserat på basis av en positiv indisk bläckfärgning eller kryptokockantigentest (CrAg lateralt flödestest) av ett cerebrospinalt vätskeprov.

Patienter randomiserades (1:1) att erhålla antingen en singeldos (10 mg/kg) AmBisome liposomal plus 14 dagar flucytosin (100 mg/kilogram/dag) och flukonazol (1 200 mg/dag) eller amfotericin B deoxikolat (1 mg per kilogram per dag) plus flucytosin (100 mg/kg/dag) i 7 dagar, följt av flukonazol (1 200 mg/dag) dag 8 till 14. Efter 2 veckors induktionsperiod, erhöll alla patienter flukonazol i doser på 800 mg per dag under 8 veckor och sen en dos på 200 mg per dag efter det. Antiretroviral behandling initierades, åter initierades eller byttes till en ny antiretroviral behandling med en annan agent under veckor 4 till 6 och valdes enligt nationella riktlinjer.

Den primära analysen gjordes i intention-to-treat populationen (n=814), som inkluderade alla randomiserade patienter som inte hade uppmätt några sena exklusionskriterier. Den primära endpointen var död oavsett orsak från 10 veckor efter randomisering; studien var byggd att visa noninferiority vid en 10 procentenhetsmarginal. Vid 10 veckor rapporterades 101 avlidna patienter (24,8 %; 95 % konfidensintervall [KI], 20,7 till 29,3) i AmBisome liposomal-gruppen och 117 (28,7 %; 95 % KI, 24,4 till 33,4) i kontrollgruppen (skillnad -3,9 procentenheter); den övre gränsen på den ensidiga 95 % konfidensintervallet var 1,2 procentenheter (inom noninferiority marginalen; $P < 0,001$ för noninferiority). Fungal clearance från cerebrospinalvätskan var $-0,40 \log_{10}$ kolonibildande enheter (CFU) per milliliter per dag i liposomalt amfotericin B gruppen och $-0,42 \log_{10}$ CFU per milliliter per dag i kontrollgruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

AmBisome liposomals farmakokinetiska profil har fastställts baserat på total plasmakoncentration av amfotericin B hos cancerpatienter med febril neutropeni och benmärgstransplanterade patienter som fått infusioner under 1 timme av 1,0 till 7,5 mg/kg/dag AmBisome liposomal i 3 - 20 dagar. AmBisome liposomals farmakokinetiska profil är signifikant skild från den i litteraturen beskrivna profilen för konventionella former av amfotericin B, med högre plasmakoncentrationer av amfotericin B (C_{max}) och ökad exponering (AUC_{0-24}) efter administrering av AmBisome liposomal, jämfört med konventionellt amfotericin B.

Absorption

Efter första och sista dos varierade AmBisome liposomals farmakokinetiska parametrar enligt följande:

C_{max} :	7,3 µg/ml (± 3,8) – 83,7 µg/ml (± 43,0)
$T_{1/2}$:	6,3 h (± 2,0) – 10,7 h (± 6,4)
AUC_{0-24} :	27 µg.h/ml (± 14) – 555 µg.h/ml (± 311)
Clearance (Cl):	11 ml/h/kg (± 6) – 51 ml/h/kg (± 44)
Distributionsvolym (V_{ss}):	0,10 l/kg (± 0,07) – 0,44 l/kg (± 0,27)

Farmakokinetiska minimi- och maximivärden härstammar inte nödvändigtvis från de lägsta och högsta doserna. Steadystate uppnåddes snabbt efter administrering av AmBisome liposomal (i allmänhet inom 4 dagar efter administrering av läkemedlet).

Distribution

Efter första dos verkar AmBisome liposomals farmakokinetik vara icke-linjär med högre än proportionell ökning av plasmakoncentrationerna med ökad dos. Denna icke-linjära kinetik antas bero på en mättnad av retikuloendotelialt AmBisome liposomal-clearance. Det är visat att den aktiva substansen inte ackumuleras i betydande mängder i plasma efter upprepad administrering på 1 - 7,5 mg/kg/dag. Den konstaterade distributionsvolymen på första dagen och vid steadystate tyder på en omfattande distribution ut i vävnaderna.

Eliminering

Efter upprepad administrering var AmBisome liposomals terminala eliminationshalveringstid ($t_{1/2\beta}$) cirka 7 timmar. Utsöndringen av AmBisome liposomal har inte studerats.

Metabolism

Nedbrytningsvägarna för amfotericin B och AmBisome liposomal är inte kända. På grund av liposomernas storlek förväntas ingen glomerulär filtrering och elimination via njurarna av intakt AmBisome liposomal. Därför undviks interaktion mellan amfotericin B och cellerna i distala tubuli och risken för nefrotoxicitet, som förekommer vid konventionell amfotericin B-behandling, minskar.

Farmakokinetik i specialgrupper

Nedsatt njurfunktion

Effekten av nedsatt njurfunktion på AmBisome liposomals farmakokinetik har inte studerats formellt. Data tyder på att dosen inte behöver justeras skilt hos patienter som behandlas med hemodialys eller filtreringsåtgärder, men administrering av AmBisome liposomal ska dock undvikas under åtgärden.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I upprepade dos-toxicitetsstudier på hundar (1 månad), kaniner (1 månad) och råttor (3 månader) med doser lika med eller, hos vissa arter, lägre än de kliniska terapeutiska doserna på 1–3 mg/kg/dag, var målorganen för AmBisome liposomals toxicitet lever och njurar, båda kända målorgan för amfotericin B- toxicitet.

AmBisome liposomal har visats vara icke-genotoxisk i bakterie- och däggdjurssystem.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts med AmBisome liposomal.

Hos hon- och hanrättor konstaterades inga biverkningar på reproduktionsförmågan.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hydrerat sojafosfatidylkolin

Kolesterol
Distearoylfosfatidylglycerol (natriumsalt)
Alfa-tokoferol
Sackaros
Dinatriumsuccinatexahydrat
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Klorvätesyra (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Använd inte fysiologisk saltlösning (0,9 % natriumkloridlösning) eller bakteriostatiska ämnen (t.ex. bensylalkohol) för spädning/dispersion av AmBisome liposomal. Dessa, liksom andra infusionsvätskor, förutom glukosinfusionsvätska, kan ge utfällning av amfotericin B. AmBisome liposomal ska enbart rekonstitueras i sterilt vatten för injektionsvätskor och enbart spädas ut med glukosinfusionsvätska.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

4 år.

Hållbarhet för AmBisome liposomal efter beredning

Eftersom AmBisome liposomal inte innehåller konserveringsmedel bör rekonstituerad och utspädd dispersion ur mikrobiologisk synvinkel användas omedelbart. Lagringstid och betingelser före administrering är användarens ansvar men bör normalt inte överstiga 24 timmar vid förvaring i 2 °C–8 °C, såvida inte beredningen utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden (se kemisk och fysikalisk hållbarhet nedan).

Färdigberett AmBisome liposomal:

Injektionsflaska av glas ska förvaras vid högst 25 °C under normala ljusförhållanden. Får ej frysas. Polypropenspruta ska förvaras vid 2 °C–8 °C. Får ej frysas. Spara inte öppnade injektionsflaskor för senare användning.

Beredd infusionsvätska, dispersion:

PVC- eller polyolefminfusionspåse förvaras vid högst 25 °C under normala ljusförhållanden. Får ej frysas.

Följande kemiska och fysikaliska hållbarhet har visats

Färdigberett AmBisome liposomal:

Injektionsflaska av glas 24 timmar vid högst 25 °C under normala ljusförhållanden.

Injektionsflaska av glas och polypropenspruta upp till 7 dygn vid 2 °C–8 °C.

Beredd infusionsvätska, dispersion:

PVC- eller polyolefminfusionspåsar, se Tabell 3 för rekommendationer

Tabell 3 Produktens stabilitet när den har rekonstituerats med vatten för injektionsvätskor och ytterligare utspädd i glukos (med PVC- eller polyolefinpåsar)

Infusionsvätska, dispersion	Spädning	Koncentration av amfotericin B mg/ml	Maximal förvaringstid vid 2 °C–8 °C	Maximal förvaringstid vid 25 ± 2 °C
Glukos 50 mg/ml	1 per 2	2,0	7 dygn	3 dygn
	1 per 8	0,5	7 dygn	3 dygn
	1 per 20	0,2	4 dygn	1 dygn
Glukos 100 mg/ml	1 per 2	2,0	2 dygn	3 dygn
Glukos 200 mg/ml	1 per 2	2,0	2 dygn	3 dygn

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

AmBisome liposomalt pulver till infusionsvätska, dispersion:
Förvaras vid högst 25 °C.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd och utspädd produkt se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaskor 10 x 50 mg (10 injektionsflaskor är förpackade med tio 5 mikrometerfilter). AmBisome liposomal finns i 20 ml sterila glasflaskor av typ I.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

LÄS HELA DETTA AVSNITT NOGA INNAN PÅBÖRJANDE AV REKONSTITUERING.

Förväxla INTE AmBisome liposomal med andra amfotericinprodukter.

AmBisome liposomal ska först rekonstitueras i sterilt vatten för injektionsvätskor (utan bakteriestatiskt ämne) och därefter enbart spädas ut med glukoslösning (50, 100 eller 200 mg/ml).

Användning av någon annan lösning än de rekommenderade, eller närvaro av ett bakteriestatiskt ämne (t.ex. bensylalkohol) i infusionsvätska, dispersion kan ge utfällning av AmBisome liposomal.

AmBisome liposomal är INTE blandbart med saltlösning (0,9 % natriumkloridlösning) och får inte rekonstitueras eller spädas ut med saltlösning eller administreras genom en intravenös kanal som tidigare använts för saltlösning ifall den först inte sköljts med glukoslösning (50, 100 eller 200 mg/ml). Ifall detta inte är genomförbart, ska AmBisome liposomal administreras via en separat kanal.

Blanda INTE AmBisome liposomal med andra läkemedel eller elektrolyter.

Aseptisk teknik måste noggrant beaktas vid all hantering eftersom inget konserveringsmedel eller bakteriestatiskt ämne finns i AmBisome liposomal. Samma anvisning gäller också material som används vid beredning och spädning.

AmBisome liposomal-injektionsflaska (innehåller 50 mg amfotericin B) bereds enligt följande:

Om mer än en injektionsflaska behöver rekonstitueras **ska hela berednings- och dispersionsprocessen vara avslutad för en injektionsflaska** innan sterilt vatten tillsätts nästa injektionsflaska.

1. Tillsätt 12 ml sterilt vatten för injektionsvätskor till en AmBisome liposomalflaska, för att uppnå en beredning innehållande 4 mg/ml amfotericin B.
2. SKAKA OMEDELBART FLASKAN KRAFTIGT under 30 sekunder för att få en fullständig dispergering av AmBisome liposomal. Efter rekonstituering är koncentratet en halvgenomskinlig, gul dispersion. Inspektera dispersionen med avseende på synliga partiklar och fortsätt att skaka tills all substans är fullständigt dispergerad. Använd ej dispersionen ifall utfällning av främmande ämne iaktas.
3. Beräkna mängden beredd AmBisome liposomal (4 mg/ml) som ska spädas vidare (se tabell 4).
4. Infusionsvätskan erhålls genom spädning av beredd AmBisome liposomal-dispersion enligt volym med mellan en (1) och nitton (19) delar glukoslösning (50, 100 eller 200 mg/ml) för infusion, vilket ger en slutlig koncentration i det rekommenderade intervallet 0,20 mg/ml till 2 mg/ml amfotericin B d.v.s AmBisome liposomal (se tabell 4).
5. Dra upp den uträknade volymen av den beredda AmBisome liposomal dispersionen i en steril spruta. Använd det bifogade 5 mikrometerfiltret för att installera AmBisome liposomal i en steril behållare med rätt volym glukoslösning (50, 100 eller 200 mg/ml) för infusion. Vid behov kan ett in-line-filter för intravenös infusion av AmBisome liposomal användas. Porstorleken får dock ej understiga 1 mikron.

Beredning av AmBisome liposomal för infusion

Ett exempel ges i tabellen nedan på beredning av rekonstituerad AmBisome liposomal för infusion i en dos av 3 mg/kg i 50 mg/ml glukoslösning.

Tabell 4 Exempel på beredning av AmBisome liposomal-infusionsvätska i glukos-infusionsvätska (5 %) för en dos på 3 mg/kg*

Beredning av AmBisome liposomal				Spädning av beredd dispersion i 5 % glukos (G 5 %)					
Patientens vikt (kg)	Antal injektions flaskor som behövs för beredning (12 ml vatten för injektions vätskor i varje injektions flaska)**	Mängd AmBisome liposomal som dras upp i sprutan för spädning		Beredning av koncentration 0,2 mg/ml (spädning 1:20)			Beredning av koncentration 2,0 mg/ml (spädning 1:2)		
		mg	Motsvarande volym av beredd dispersion (ml)***	Volym av beredd AmBisome liposomal (ml)***	Volym som behövs för 5 % glukoslösning (ml)	Totalvolym (AmBisome liposomal + glukoslösning, ml)	Volym av beredd AmBisome liposomal (ml)***	Volym som behövs för 5 % glukoslösning (ml)	Totalvolym (AmBisome liposomal + glukoslösning, ml)
10	1	30	7,5	7,5	142,5	150	7,5	7,5	15
25	2	75	18,75	18,75	356,25	375	18,75	18,75	37,5
40	3	120	30	30	570	600	30	30	60
55	4	165	41,25	41,25	783,75	825	41,25	41,25	82,5
70	5	210	52,5	52,5	997,5	1050	52,5	52,5	105
85	6	255	63,75	63,75	1211,25	1275	63,75	63,75	127,5

*Observera att denna tabell endast avser doser på 3 mg/kg. Om andra doser har ordinerats till en patient måste beräkningarna justeras därefter.

**Hela innehållet i en flaska/flaskor kanske inte krävs för att förbereda en dos för en patient.

***Varje AmBisome liposomal injektionsflaska bereds med 12 ml sterilt vatten avsett för injektionsvätskor, för att uppnå en beredning innehållande 4 mg/ml amfotericin B.

SPARA INTE delvis använda injektionsflaskor för senare användning. När injektionsflaskan är rekonstituerad, FÅR DEN EJ FRYSAS.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11795

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12.07.1995

Datum för den senaste förnyelsen: 09.10.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.6.2024