

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

AmBisome liposomal 50 mg infuusiokuiva-aine, dispersiota varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuainet, joiden vaikutus tunnetaan: sakkaroosi, natrium  
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:

vaikkeiden 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***

AmBisome liposomal -valmisteen annos tulee sovittaa potilaskohtaisesti. Hoito aloitetaan tavallisesti 1,0 mg/kg:n vuorokausiannoksella, jota suurennetaan vähitellen tasolle 3,0 mg/kg/vrk tai tarpeen mukaan. AmBisome liposomal -valmisteen tavallinen annos on 1,0 – 3,0 mg/kg/vrk 3–4 viikkoa kestävässä hoidossa. Hoidon kesto riippuu infektion luonteesta ja vaikeudesta.

- Mukormykoosi: Aloita hoito 5 mg/kg:n vuorokausiannoksella. Hoidon kesto määritetään potilaskohtaisesti. Käytännössä lääkekuurit 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 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 koitua hyöty on tunnettua suurentunutta toksisuuden riskiä suurempi (ks. kohta 4.4).

### ***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***

Aikuiset: Suositeltava päiväannos on 3 mg/painokilo.

### ***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 tehokkuutta ei ole vahvistettu alle 1 kk ikäisillä vauvoilla.

### ***Iäkkäät potilaat***

Annosta tai annostelutiheyttä ei tarvitse muuttaa.

### ***Munuaisten vajaatoiminta***

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

### ***Maksan vajaatoiminta***

Tietoja ei ole saatavissa annossuosituksen antamiseen maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoon (ks. kohta 4.4).

### **Antotapa**

AmBisome liposomal -valmistetta tulee käyttää sairaalaolosuhteissa tarkassa valvonnassa. AmBisome liposomal annetaan 30–60 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon. Yli 5 mg/kg:n vuorokausiannostelussa suositellaan 2 tuntia kestäväää laskimonsisäistä infuusiota (ks. kohta 4.4). Laskimoon annettavan AmBisome liposomal -infuusionesteeseen suositeltava pitoisuus on 0,20–2,0 mg/ml amfoterisiini B:tä AmBisome liposomal -valmisteen muodossa (ks. kohta 6.6).

Käyttöohjeet valmisteen käyttövalmiiksi saattamiseen ja laimentamiseen ennen antoa, ks. kohta 6.6.

## **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 tuotteita, 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 normaaliannoksin.

AmBisome liposomal -valmisteen on osoitettu olevan vähemmän toksinen kuin tavallinen 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 hypomagnesemian huomattavasti suurempaa esiintymistiheyttä suurilla annoksilla saavien ryhmässä.

Seerumin elektrolyyttien, erityisesti kaliumin ja magnesiumin tasoa, sekä munuaisten, maksan ja hematopoieesin toimintaa on seurattava säännöllisesti laboratoriotutkimuksella. Tämä on erityisen tärkeää potilailla, jotka saavat samanaikaista munuaistoksisuutta lääkitystä (ks. kohta 4.5). 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.

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.

Diabeetikopotilaita hoidettaessa on huomioitava, että AmBisome liposomal sisältää 900 mg sakkaroosia kussakin injektioampulissa.

AmBisome liposomal -injektioampullo/annos sisältää alle 1 mmol (23 mg) natriumia eli se on periaatteessa ”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 munuaistoksisien aineiden kanssa (esim. siklosporiini, aminoglykosidit ja pentamidiini) voi lisätä lääkkeiden aiheuttaman munuaistoksisuuden mahdollisuutta joillakin potilailla. Potilailla, jotka saivat samanaikaista hoitoa siklosporiinilla ja/tai aminoglykosideilla, AmBisome liposomal -valmisteen käyttöön liittyi kuitenkin huomattavasti vähemmän munuaistoksisuutta amfoterisiini B:hen verrattuna. Munuaistoiminnan säännöllistä tarkkailua suositellaan potilailla, jotka saavat AmBisome liposomal -valmistetta yhdessä minkä tahansa munuaistoksisen 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.

Luurankoli hasten relaksoijat: AmBisome liposomal -valmisteen aiheuttama hypokalemia saattaa lisätä luurankoli hasten relaksoijien (esim. tubokurariinin) kurare-tyyppistä vaikutusta.

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

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 Raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Sekä rotalla että kaniinilla tehdyissä teratogeenisuustutkimuksissa on todettu, että AmBisome liposomal -valmisteella ei ole teratogeenista vaikutusta näihin lajeihin (ks. myös kohta 5.3).

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 tiedossa 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.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

AmBisome liposomal -valmisteen vaikutuksia ajokykyyn ja/tai koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Jotkut alla esitetyistä AmBisome liposomal -valmisteen haittavaikutuksista saattavat vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

Yleensä tavalliseen amfoterisiini B -hoitoon liittyy paljon haittavaikutuksia.

Kuume ja vilunväristykset/jäykkyys ovat yleisimpiä infuusioon liittyviä haittavaikutuksia, joita on odotettavissa AmBisome liposomal -valmisteen annostelun aikana. Harvemmin esiintyviä infuusioon liittyviä vaikutuksia voivat olla yksi tai useampi seuraavista oireista: puristava tunne rinnassa tai rintakipu, hengenahdistus, bronkospasmi, punoitus, takykardia, hypotensio ja liikuntaelimistön kipu (arthralgia, selkäkipu tai luukipu). Nämä hävisivät nopeasti, kun infuusio lopetettiin ja voi 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 tavalliseen amfoterisiini B -hoitoon yli 1 000 potilaalla, raportoidut haittavaikutukset ovat olleet AmBisome liposomal -hoitoa saaneilla potilailla huomattavasti lievempiä ja harvemmin ilmeneviä kuin tavallista amfoterisiini B -hoitoa saaneilla potilailla.

Munuaistoksisuutta esiintyy jossakin määrin tavanomaista amfoterisiini B:tä käytettäessä, useimmilla niistä potilaista, jotka saavat lääkettä laskimonsisäisesti. Kahdessa kaksoissokkotutkimuksessa 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.

Kliinisiin tutkimustietoihin ja markkinoinnin jälkeiseen kokemukseen perustuen AmBisome liposomal -valmisteen on raportoitu aiheuttaneen seuraavia haittavaikutuksia. Esiintymistiheys perustuu analyysiin, jotka on saatu AmBisome liposomal -valmistella hoidettuja 688 potilasta koskevista kootuista kliinisistä tutkimuksista; markkinoinnin jälkeisestä kokemuksesta saatujen tietojen mukainen haittavaikutusten esiintymistiheys ei ole tiedossa. Haittavaikutukset on lueteltu alla kehon elinjärjestelmäluokan mukaisesti MedDRA-termistöä käyttäen ja ne on jaoteltu esiintymistiheyden mukaisesti. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

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)

#### VERI JA IMUKUDOS

Melko harvinainen: trombosytopenia

Tuntematon: anemia

#### IMMUUNIJÄRJESTELMÄ

Melko harvinainen: anafylaksin kaltainen reaktio

Tuntematon: anafylaktiset reaktiot, yliherkkyys

#### AINEENVAIHDUNTA JA RAVITSEMUS

Hyvin yleinen: hypokalemia

Yleinen: hyponatremia, hypokalsemia, hypomagnesemia, hyperglykemia

#### 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

### MUNUAISET JA VIRTSA TIET

Yleinen: noussut kreatiniini, noussut veren ureapitoisuus

Tuntematon: munuaisten toimintahäiriö, munuaisten vajaatoiminta

### IHON JA IHONALAINEN KUDOS

Yleinen: ihottuma

Tuntematon: angioneuroottinen edeema

### LUUSTO, LIHAKSET JA SIDEKUDOS

Yleinen: selkäkipu

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

### YLEISOIREET JA ANTOPAIKASSA TODETTAVAT HAITAT

Hyvin yleinen: jäykkyys, pyreksia

Yleinen: rintakipu

Vaikutukset fosforin kemiallisiin analyyseihin:

AmBisome liposomal -hoitoa saavien potilaiden näytteissä saattaa esiintyä virheellisesti kohonneita seerumin fosfaattipitoisuuksia, kun näyte analysoidaan PHOSm-menetelmällä (käytetään esim. Beckman Coulter -analysointilaitteissa, 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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Akuutista 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 elektrolyyttitaso ja hematologisen statuksen osalta.

Hemodialyysi tai peritoneaaldialyysi 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-sienilääkeantibiotti, jota tuottaa *Streptomyces nodosus*. Liposomit ovat umpinaisia, pallomaisia rakkuloita, jotka muodostuvat erilaisista amfifilisisistä 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 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 *Penicillium marneffi* -kantoihin sekä mucormycetes ryhmän homeisiin kuuluviin *Mucor mucedo*, *Rhizomucor* ja *Rhizopus oryzae* -kantoihin. Amfoterisiini 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.

Herkkyyys 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 -valmisteelle. Kuten kaikkien mikrobilääkkeiden on AmBisome liposomal -valmisteenkin yhteydessä tunnistettu kliinisiä isolaatteja joiden herkkyyys AmBisome liposomal -valmisteelle on alentunut. Katso taulukko 1 ja 2 *in vitro* herkkyyys (MHK / MIC 90-arvot).

Taulukko 1: Hiivalajien herkkyys AmBisome liposomal -valmisteelle *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 -valmisteelle *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</i> <i>apiospermum</i>	3	1 - 2
<i>Penicillium 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>Rhinochlamydia 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 kokemus*

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 -valmisteella 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/päivä on yhtä tehokas kuin konventionaalinen amfoterisiini B. AmBisome liposomal -valmisteen tehokkuus 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/päivä (N = 107) verrattiin 14 ensimmäisen hoitopäivän ajan annosteltuun aloitusannoshoitoon 10 mg/kg/päivä (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 merkitsevää.

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). Pediatriinen 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 16 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 %).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

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

### **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 suodatustoimenpiteillä, mutta että AmBisome liposomal -valmisteen annostelua on kuitenkin vältettävä toimenpiteen aikana.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Subkroonisissa toksisuustutkimuksissa koirilla (1 kk), kaneilla (1 kk) ja rotilla (3 kk), yhtä suurilla annoksilla, tai joillakin lajeilla pienemmillä annoksilla kuin kliiniset terapeutit 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-mutageeninen 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  
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 valmiiksi saattamisen jälkeen

Koska AmBisome liposomal ei sisällä mitään säilytysaineita, valmiiksi 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 tuote säilytetään 2 °C–8 °C:n lämpötilassa, ellei infuusionesteen valmistus ole tapahtunut valvotuissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa (ks. kemiallinen ja fysikaalinen kesto aika alla).

*Valmiiksi saatettu AmBisome liposomal:*

Lasisessa injektio­pullo­ssa 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 injektio­pulloa 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/fysikaalinen kesto aika on seuraava

*Valmiiksi saatettu AmBisome liposomal:*

Lasisessa injektio­pullo­ssa 24 tuntia alle 25 °C, normaalissa valossa.

Lasisessa injektio­pullo­ssa ja polypropeeniruiskussa enintään 7 vrk 2 °C–8 °C:n lämpötilassa.

*Valmistettu infuusioneste, dispersio:*

(PVC:stä tai polyolefiinista valmistettu) infuusiopussi

Infuusioneste	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 pakkauskoko

Injektiopullot 10 x 50 mg (10 kpl 5 mikronin suodattimia).

AmBisome liposomal on saatavana 15 ml, 20 ml tai 30 ml steriilinä, tyyppin I lasisena injektiopullona. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

LUE SEURAAVAT TIEDOT HUOLELLISESTI KOKONAAN ENNEN KUIN ALOITAT LÄÄKKEEN KÄYTTÖVALMIIKSI SAATTAMISEN

**AmBisome liposomal -valmiste EI ole vaihdettavissa toisiin amfoterisiini B -valmisteisiin.**

**AmBisome liposomal -valmisteen saa saattaa käyttövalmiiksi vain steriiliin injektionesteisiin käytettävään veteen (ilman bakteriostaattia), ja sen saa laimentaa glukoosi-infuusionesteellä (5 %, 10 % tai 20 %).**

Muiden kuin suositeltujen liuosten käyttäminen tai bakteriostaatti (esim. bentsyylialkoholi) infuusionesteessä 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 infuusiioihin käytettävällä glukoosiliuoksella (5 %, 10 % tai 20 %). 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.

*50 mg amfoterisiiniä sisältävät AmBisome liposomal -injektiopullot saatetaan käyttövalmiiksi seuraavasti:*

1. Lisää jokaiseen AmBisome liposomal -injektiopulloon 12 ml steriiliä injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin pitoisuudeksi saadaan 4 mg/ml amfoterisiini B:tä.
2. RAVISTA INJEKTIOPULLOJA VOIMAKKAASTI 30 sekunnin ajan VÄLITTÖMÄSTI veden lisäämisen jälkeen, jotta AmBisome liposomal -kuiva-aine dispergoituu täysin. Käyttövalmiiksi saatettu konsentraatti on läpikuultava, keltainen dispersio. Tarkista injektiopullossa oleva dispersio silmämääräisesti, ettei siinä näy hiukkasia ja jatka ravistamista, kunnes kuiva-aine on täysin dispergoitunut. Älä käytä, jos havaitset viitteitä saostumista.
3. Laske käyttövalmiiksi saatetun edelleen laimennettavan AmBisome liposomal -valmisteen (4 mg/ml) määrä (ks. taulukko alla).

4. Infuusioneste saadaan laimentamalla käyttövalmiiksi saatettu AmBisome liposomal tilavuuden perusteella yhdestä yhdeksääntoista (1–19) osaan infuusioihin käytettävää glukoosiliuosta (5 %, 10 % tai 20 %), jolloin lopulliseksi pitoisuudeksi saadaan suositeltu pitoisuus 0,20–2,00 mg/ml amfoterisiinia eli AmBisome liposomal -valmistetta (ks. taulukko alla).
5. 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 infuusioihin käytettävää glukoosiliuosta (5 %, 10 % tai 20 %).

Laskimoon annettavan AmBisome liposomal -infuusion yhteydessä voidaan käyttää letkunsisäistä suodatinta. Suodattimen keskimääräinen huokoskoko ei kuitenkaan saa olla alle 1,0 mikronia.

**Esimerkki AmBisome liposomal -infuusionesteen käyttövalmiiksi saattamisesta 5-prosenttiseen glukoosi-infuusioliuokseen annosta 3 mg/kg/vrk varten.**

Potil aan paino (kg)	AmBisome liposomal -valmisteen käyttövalmiiksi saattaminen		Käyttövalmiiksi saatetun dispersion laimentaminen 5-prosenttiseen glukoosiin (G 5 %)						
	Tarvittava injektio- pullojen lukumäärä käyttöval- miiksi saattamista varten (12 ml injektio- nesteisiin käytettävää vettä kussakin injektio- pullossa)	Laimentamista varten ruiskuun vedettävä AmBisome liposomal -määrä  mg	Vastaava tilavuus käyttö- valmiiksi saatettua dispersiota (ml)*	Pitoisuuden 0,2 mg/ml valmistaminen  (laimennos 1:20)			Pitoisuuden 2,0 mg/ml valmistaminen  (laimennos 1:2)		
				Käyttö- valmiiksi saatetun AmBisome liposomal -valmisteen tilavuus (ml)*	5-prosent- tisen glukoosi- liuoksen tarvittava tilavuus (ml)	Kokonais- tilavuus (AmBisome liposomal + 5-prosent- tinen glukoosi- liuos, ml)	Käyttö- valmiiksi saatetun AmBisom e liposomal -valmistee n tilavuus (ml)*	5-prosent- tisen glukoosi- liuoksen tarvittava tilavuus (ml)	Kokonais- tilavuus (AmBisome liposomal + 5-prosent- tinen glukoosi- liuos, 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

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

Osittain käytettyjä injektio-pulloja ei saa säilyttää myöhempää antoa varten.

Käyttämätön valmiste 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**

5.6.2020

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

AmBisome liposomal 50 mg pulver till infusionsvätska, dispersion

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämnen med känd effekt: sackaros, natrium  
För fullständig förteckning över hjälpämnen se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

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)***

Dosen av AmBisome liposomal ska anpassas individuellt för varje patient. Vanligen påbörjas behandlingen med 1,0 mg/kg/dag, som ökas gradvis upp till 3,0 mg/kg/dag eller enligt behov. Den vanliga dosen av AmBisome liposomal är 1,0 – 3,0 mg/kg/dag vid behandling i 3 till 4 veckor. Durationen av behandlingen beror på infektionens karaktär och svårighetsgrad.

- Mucormycosis: Initiera behandling med 5 mg/kg per dag. 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 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).

#### ***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***

Vuxna: Rekommenderad daglig dos 3 mg/kg kroppsvikt.

#### ***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 har inte fastställts för spädbarn yngre än 1 månad.

#### ***Äldre patienter***

Ingen förändring av dos eller doseringsfrekvens krävs.

#### ***Nedsatt njurfunktion***

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

#### ***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/dag 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).

För instruktioner om rekonstituering och spädning av produkten före administrering, se 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. Detta är särskilt viktigt i fråga om patienter som samtidigt behandlas med nefrotoxiska läkemedel (se avsnitt 4.5). 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.

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.

Vid behandling av diabetiker bör noteras att en injektionsflaska AmBisome liposomal innehåller 900 mg sackaros.

AmBisome liposomal injektionsflaska/dos innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium, 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 försämrade 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 Gravitet och amning**

##### Graviditet

Teratogenicitetsstudier i råtta och kanin har inte visat på någon teratogen potential av AmBisome liposomal hos dessa arter (se också avsnitt 5.3).

Säkerheten för behandling av gravida kvinnor med AmBisome liposomal har inte fastställts. AmBisome liposomal bör användas under graviditet endast 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.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts med avseende på AmBisome liposomals effekter på förmågan att framföra fordon och/eller använda maskiner. Några av de biverkningar som presenteras nedan för AmBisome liposomal kan påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

#### **4.8 Biverkningar**

I samband med konventionell amfotericin B-behandling ses generellt en hög incidens av 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: åstämmande känsla eller smärta i bröstkorgen, dyspné, bronkospasm, hudrodnad, takykardi, hypotension och muskuloskeletal smärta (artralgi, 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.

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. Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter minskande svårighetsgrad.

Frekvenserna definieras som:

Mycket vanlig ( $\geq 1/10$ )

Vanlig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Mindre vanlig ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

#### BLODET OCH LYMFSYSTEMET

Mindre vanliga: trombocytopeni

Okänd: anemi

#### IMMUNSYSTEMET

Mindre vanliga: anafylaktoid reaktion

Okänd: anafylaktiska reaktioner, överkänslighet

#### METABOLISM OCH NUTRITION

Mycket vanliga: hypokalemi

Vanliga: hyponatremi, hypokalceci, hypomagnesemi, hyperglykemi

#### CENTRALA OCH PERIFERA NERVSYSTEMET

Vanliga: huvudvärk

Mindre vanliga: kramper

#### HJÄRTAT

Vanliga: takykardi

Okänd: hjärtstillestånd, arytmier

#### BLODKÄRL

Vanliga: hypotension, vasodilatation, hudrodnad

#### ANDNINGSVÄGAR, BRÖSTKORG OCH MEDIASTINUM

Vanliga: dyspné

Mindre vanliga: bronkospasm

#### MAGTARMKANALEN

Mycket vanliga: illamående, kräkningar

Vanliga: diarré, buksmärtor

#### LEVER OCH GALLVÄGAR

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

#### NJURAR OCH URINVÄGAR

Vanliga: kreatininstegring, förhöjda ureavärden i blod

Okänd: njursvikt, njurinsufficiens

## HUD OCH SUBKUTAN VÄVNAD

Vanliga: hudutslag

Okänd: angioneurotiskt ödem

## MUSKULOSKELETALA SYSTEMET OCH BINDVÄV

Vanliga: ryggsmärta

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

## ALLMÄNNA SYMTOM OCH/ELLER SYMTOM VID ADMINISTRERINGSSTÄLLET

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](http://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 tvåskiktsmembran när de utsätts för vattenlösningar. Den lipofila delen av amfotericin B gör att läkemedelssubstansen kan integreras i liposomernas lipiddubbelskikt. 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 *Penicillium marneffeii*, och medlemmar ur gruppen mucormycetessvampar inkluderande *Mucor mucedo*, *Rhizomucor* och *Rhizopus oryzae* hämmas av amfotericin-koncentrationer på 0,03–1,0 µg/ml *in vitro*. Amfotericin 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.		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
Andra		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	> 8
<i>Scedosporium</i>	3	1 - 2
<i>apiospermum</i>		
<i>Penicillium 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>Rhinocladiella 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 erfarenhet

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 liposomalns 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 standarddos-gruppen 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-inferioritetsstudie 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 sub-studien, 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 protocol analys set).

Invasiv mucomykos: En retrospektiv studie täckande en 15-årsperiod inkluderade 59 patienter med hematologiska maligniteter med diagnosticerad eller förmodad mucomykos. Behandling var framgångsrik hos 16 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.

## 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/dygn 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. 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 minsta och största doserna. Steadystate uppnåddes snabbt efter administrering av AmBisome liposomal (i allmänhet inom 4 dagar efter administrering av läkemedlet). 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. Efter upprepad administrering var AmBisome liposomals terminala eliminationshalveringstid ( $t_{1/2\beta}$ ) cirka 7 timmar. Utsöndringen av AmBisome liposomal har inte studerats. 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.

### **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 subkroniska toxicitetsstudier på hund (1 månad), kanin (1 månad) och råttor (3 månader) med doser lika med eller 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-mutagent 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  
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/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:*

Infusionspåse (PVC eller polyolefin) förvaras vid högst 25 °C under normala ljusförhållanden. Får ej frysas.

### **Följande kemiska/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:*

Infusionspåse (PVC eller polyolefin)

Infusionsvätska	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 st 5 mikrometerfilter).

AmBisome liposomal finns i 15 ml, 20 ml eller 30 ml sterila glasflaskor av typ I.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

LÄS HELA DETTA AVSNITT NOGA INNAN PÅBÖRJANDE AV REKONSTITUERING

**Förväxla INTE AmBisome liposomal med andra amfotericin B-produkter.**

**AmBisome liposomal ska först rekonstitueras i sterilt vatten för injektionsvätskor (utan bakteriostatiskt ämne) och därefter enbart spädas ut med glukoslösning (5 %, 10 % eller 20 %).**

Användning av någon annan lösning än de rekommenderade, eller närvaro av ett bakteriostatiskt ämne (t.ex. bensylalkohol) i infusionsvätskan 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 (5 %, 10 % eller 20 %). 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 av AmBisome liposomal eftersom inget konserveringsmedel eller bakteriostatiskt ämne ingår. Samma anvisning gäller också material som används vid beredning och spädning.

*AmBisome liposomal-injektionsflaska som innehåller 50 mg amfotericin bereds enligt följande:*

1. Tillsätt 12 ml sterilt vatten för injektionsvätskor till varje 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 tabellen nedan).
4. Infusionsvätskan erhålls genom spädning av beredd AmBisome liposomal-dispersion enligt volym med mellan en (1) och nitton (19) delar glukoslösning (5 %, 10 % eller 20 %) för infusion, vilket ger en slutlig koncentration i det rekommenderade intervallet 0,20 mg/ml till 2,00 mg/ml amfotericin d.v.s AmBisome liposomal (se tabell nedan).
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 (5 %, 10 % eller 20 %) för infusion.

I samband med intravenös AmBisome liposomal-infusion kan ett in-line filter användas. Den genomsnittliga porstorleken får dock inte underskrida 1,0 mikron.

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

Patientens vikt (kg)	Beredning av AmBisome liposomal		Spädning av beredd dispersion i 5 % glukos (G 5 %)						
	Antal injektionsflaskor som behövs för beredning (12 ml vatten för injektionsvätskor i varje injektionsflaska)	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 + 5 % glukoslösning, ml)	Volym av beredd AmBisome liposomal (ml)*	Volym som behövs för 5 % glukoslösning (ml)	Totalvolym (AmBisome liposomal + 5 % 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

\*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.

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

5.6.2020