

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AmBisome liposomal 50 mg proszek do sporządzania dyspersji do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu AmBisome zawiera 50 mg amfoterycyny B (*Amphotericinum B*) w liposomach. Po rozpuszczeniu stężenie amfoterycyny B wynosi 4 mg/ml.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza (900 mg w fiolce).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania dyspersji do infuzji.

Żółty liofilizat w postaci spieczonej lub proszku, bez widocznych zanieczyszczeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

AmBisome jest wskazany do stosowania w leczeniu wymienionych niżej zakażeń grzybiczych.

- Leczenie ciężkich układowych i (lub) głębokich zakażeń grzybiczych.
- Empiryczne leczenie w przypadkach podejrzenia zakażenia grzybiczego u pacjentów z gorączką i neutropenią, gdy gorączka nie ustąpiła po zastosowaniu antybiotyków o szerokim zakresie działania, a w odpowiednich badaniach nie było możliwe określenie wywołującej zakażenie bakterii lub wirusa.

Do zakażeń skutecznie leczonych produktem leczniczym AmBisome należą: rozsiana kandydoza, aspergiloza, mukormikoza, kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

AmBisome nie należy stosować w leczeniu pospolitych zakażeń grzybiczych bez objawów klinicznych, rozpoznanych jedynie na podstawie dodatnich wyników prób skórnych lub badań serologicznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Poniżej przedstawiono zalecane dawkowanie produktu AmBisome w poszczególnych wskazaniach.

Leczenie zakażeń grzybiczych

Zwykle leczenie zaczyna się od podawania dawki dobowej 1,0 mg/kg mc., a w razie konieczności stopniowo zwiększa się dawkę do 3,0 mg/kg mc. Obecnie dostępne dane nie są wystarczające do określenia dawki całkowitej i czasu trwania leczenia niezbędnego do wyleczenia grzybicy. Zwykle skumulowana dawka wynosi 1,0 do 3,0 g amfoterycyny B w liposomach, podana w ciągu 3 do 4 tygodni. Dawkę amfoterycyny B w liposomach (AmBisome) należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta.

Mukormikoza. Leczenie należy rozpocząć od dawki 5 mg/kg mc., podawanej raz na dobę. Czas trwania leczenia należy określić indywidualnie. Cykle leczenia do 56 dni są powszechnie stosowane

w praktyce klinicznej, dłuższe okresy podawania leku mogą być konieczne w leczeniu głębokich zakażeń lub przedłużających się cykli chemioterapii lub neutropenii. Dawki większe niż 5 mg/kg mc. były stosowane w badaniach klinicznych oraz w praktyce klinicznej. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu AmBisome w leczeniu mukormikozy w większych dawkach są ograniczone, zatem należy dokonać oceny stosunku korzyści do ryzyka indywidualnie dla pacjenta, w celu określenia czy potencjalne korzyści z leczenia przewyższają znane zwiększone ryzyko toksyczności związanej z większymi dawkami produktu AmBisome (patrz punkt 4.4).

Empiryczne leczenie gorączki u pacjentów z neutropenią

Zalecana dawka dobową wynosi 3 mg/kg mc./dobę. Leczenie należy prowadzić do czasu, gdy temperatura ciała pacjenta będzie się utrzymywać na prawidłowym poziomie przez kolejne 3 dni. Leku nie stosować dłużej niż 42 dni.

Dzieci i młodzież

Prowadzono badania kliniczne produktu AmBisome u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 18 lat. Dawkę oblicza się, podobnie jak dla dorosłych, w przeliczeniu na kilogram masy ciała.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności AmBisome u noworodków (1. miesiąc życia).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności zmian wielkości dawki ani częstotliwości dawkowania.

Niewydolność nerek

W badaniach klinicznych AmBisome podawano pacjentom ze stwierdzoną w wywiadzie niewydolnością nerek, stosując dobowe dawki wynoszące od 1 do 5 mg/kg mc., bez konieczności zmiany dawkowania ani częstości podawania (patrz punkt 4.4).

Niewydolność wątroby

Brak danych umożliwiających określenie zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z niewydolnością wątroby (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

AmBisome należy podawać w infuzji dożylną przez 30 do 60 minut. Jeśli dawka jest większa niż 5 mg/kg mc./dobę, zaleca się infuzję dożylną trwającą 2 godziny (patrz punkt 4.4). Zalecane stężenie amfoterycyny B do podawania w infuzji dożylną wynosi od 0,20 mg/ml do 2,00 mg/ml. Instrukcja dotycząca rozpuszczenia i rozcieńczenia produktu przed podaniem: patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, chyba że w opinii lekarza występuje zagrożenie życia pacjenta, a AmBisome jest jedynym możliwym do zastosowania lekiem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Notowano reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne w związku z podawaniem produktu AmBisome w infuzji dożylną. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja anafilaktyczna lub anafilaktoidalna, należy natychmiast przerwać infuzję. U tego pacjenta nie należy w przyszłości stosować produktu AmBisome.

Podczas podawania produktów leczniczych zawierających amfoterycynę B, w tym AmBisome, wystąpić mogą inne ciężkie reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.8).

Pomimo że reakcje związane z infuzją dożylną nie są zazwyczaj ciężkie, należy pamiętać o środkach, jakie należy przedsięwziąć w celu zapobiegania takim reakcjom lub konieczności ich leczenia u pacjentów otrzymujących produkt AmBisome. Informowano, że zmniejszenie szybkości infuzji (do około 2 godzin) lub podawanie standardowych dawek difenhydraminy, paracetamolu, petydyny i (lub) hydrokortyzonu było skuteczne w leczeniu reakcji związanych z infuzją dożylną lub zapobieganiu im.

Z tego względu zaleca się zastosowanie dawki próbnej przed rozpoczęciem nowego kursu terapii. W tym celu podaje się w infuzji przez około 10 minut niewielką dawkę produktu AmBisome (np. 1 mg), następnie przerywa się infuzję i dokładnie obserwuje pacjenta przez kolejne 30 minut. Jeśli nie wystąpi ciężka reakcja alergiczna lub anafilaktyczna, można kontynuować podawanie pełnej dawki produktu AmBisome. Nie podawać więcej pacjentowi produktu AmBisome, jeśli wystąpiła u niego ciężka reakcja alergiczna lub anafilaktyczna.

Wykazano znacznie mniejszą toksyczność, szczególnie nefrotoksyczność, amfoterycyny B w liposomach (AmBisome) niż w postaci konwencjonalnej. Niemniej jednak podczas leczenia mogą występować reakcje niepożądane ze strony nerek.

W badaniach porównawczych, w których produkt AmBisome podawano w dawce 3 mg/kg mc./dobę i w większych dawkach (5, 6 lub 10 mg/kg mc./dobę), w grupach otrzymujących większe dawki stwierdzono istotne zwiększenie częstości występowania podwyższonego stężenia kreatyniny, hipokaliemii i hipomagnezemia.

Należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów, szczególnie potasu i magnezu, w surowicy oraz kontrolować czynność nerek, wątroby i układu krwiotwórczego. Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów otrzymujących równocześnie leki o działaniu nefrotoksycznym (patrz punkt 4.5). W trakcie leczenia produktem AmBisome konieczne może być uzupełnianie potasu, ze względu na ryzyko hipokaliemii. Jeżeli wystąpi istotne klinicznie zmniejszenie wydolności nerek lub pogorszenie innych parametrów, należy rozważyć zmniejszenie dawki, przerwanie lub zakończenie leczenia.

U pacjentów otrzymujących amfoterycynę B (w postaci kompleksu z deoksycholanem sodu) w trakcie lub tuż po przetoczeniu masy leukocytarnej obserwowano objawy ostrego toksycznego uszkodzenia płuc. Zaleca się zachowanie jak największego odstępu czasu pomiędzy infuzjami tych leków i kontrolę czynności płuc.

Produkt AmBisome zawiera sacharozę

Podczas leczenia pacjentów chorych na cukrzycę należy pamiętać, że każda fiolka produktu AmBisome zawiera około 900 mg sacharozy.

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji produktu AmBisome. Tym niemniej wiadomo, że niżej wymienione leki wchodzi w interakcje z amfoterycyną B i mogą wykazywać interakcje z produktem AmBisome.

Leki o działaniu nefrotoksycznym. Równoczesne podawanie amfoterycyny B z innymi lekami o działaniu nefrotoksycznym, np. cyklosporyną, antybiotykami aminoglikozydowymi i pentamidyną, może zwiększać u niektórych pacjentów nefrotoksyczność polekową. Jednakże u pacjentów otrzymujących w skojarzeniu cyklosporynę i (lub) antybiotyki aminoglikozydowe, produkt AmBisome charakteryzował się znacznie mniejszym działaniem nefrotoksycznym niż amfoterycyna B. U pacjentów otrzymujących produkt AmBisome w skojarzeniu z lekami o działaniu nefrotoksycznym zaleca się regularne monitorowanie czynności nerek.

Kortykosteroidy, kortykotropina (ACTH) i diuretyki. Jednoczesne stosowanie z kortykosteroidami, kortykotropiną lub diuretykami (pętlowymi lub tiazydowymi) może pogłębiać hipokaliemię.

Glikozydy naparstnicy. Hipokaliemia w przebiegu leczenia produktem AmBisome może nasilać działania toksyczne glikozydów naparstnicy.

Leki zwiotczające mięśnie. Hipokaliemia w przebiegu leczenia produktem AmBisome może nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie (np. tubokuraryny).

Leki przeciwgrzybicze. Podczas skojarzonego stosowania z flucytozyną mogą nasilać się działania toksyczne flucytozyny, prawdopodobnie na skutek zwiększenia wychwytu komórkowego i (lub) zaburzenia wydalania nerkowego tego leku.

Leki przeciwnowotworowe. Jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnowotworowymi może zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego, skurczu oskrzeli i niedociśnienia tętniczego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwnowotworowymi.

Przetoczenia masy leukocytarnej. U pacjentów otrzymujących amfoterycynę B (w postaci kompleksu z deoksycholanem sodu) w trakcie lub tuż po przetoczeniu masy leukocytarnej obserwowano objawy ostrego toksycznego uszkodzenia płuc. Zaleca się zachowanie jak największego odstępu czasu pomiędzy infuzjami tych leków i kontrolę czynności płuc.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie potwierdzono bezpieczeństwa stosowania produktu AmBisome u kobiet w ciąży. Produkt AmBisome można stosować w okresie ciąży wyłącznie wtedy, kiedy możliwe korzyści przewyższają potencjalne zagrożenia dla matki i płodu.

Amfoterycynę B w postaci konwencjonalnej stosowano z powodzeniem w leczeniu układowych zakażeń grzybiczych u kobiet w ciąży. Wprawdzie nie obserwowano wpływu na płód, jednak za małą liczbą opisanych przypadków nie umożliwia potwierdzenia bezpieczeństwa stosowania produktu AmBisome u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy produkt AmBisome przenika do mleka karmiących matek. Podejmując decyzję o karmieniu piersią podczas stosowania leku AmBisome, należy uwzględnić: możliwe zagrożenia dla dziecka, korzyści z karmienia piersią wynikające dla dziecka oraz korzyści dla matki ze stosowania leku AmBisome.

Płodność

W badaniach działania teratogennego, wykonanych na szczurach i królikach, stwierdzono, że produkt AmBisome nie wykazuje działania teratogennego u tych gatunków (patrz także punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu AmBisome na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i (lub) obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Niektóre z opisanych poniżej działań niepożądanych produktu AmBisome mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Wiadomo, że leczenie amfoterycyną B w postaci konwencjonalnej często wywołuje działania niepożądane.

Podsumowanie działań niepożądanych

Następujące działania niepożądane powiązane ze stosowaniem produktu AmBisome, na podstawie danych pochodzących z badań klinicznych i danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania ustalono na podstawie analizy zbiorczych danych z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem 688 pacjentów leczonych produktem AmBisome, nie jest znana częstość działań niepożądanych uzyskanych w doniesieniach po wprowadzeniu produktu do obrotu. Poniżej przedstawiono działania niepożądane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Przyjęto następującą klasyfikację częstości występowania:

bardzo często	($\geq 1/10$)
często	(od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)
niezbyt często	(od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)
bardzo rzadko	($< 1/10\ 000$)
częstość nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Niezbyt często: małopłytkowość

Częstość nieznana: niedokrwistość

Zaburzenia układu immunologicznego

Niezbyt często: reakcja anafilaktoidalna

Częstość nieznana: reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często: hipokaliemia

Często: hiponatremia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiperglikemia

Zaburzenia układu nerwowego

Często: ból głowy

Niezbyt często: drgawki

Zaburzenia serca

Często: częstoskurcz

Częstość nieznana: nagłe zatrzymanie krążenia, zaburzenia rytmu serca

Zaburzenia naczyniowe

Często: niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zaczerwienienie skóry

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Często: duszność

Niezbyt często: skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty

Często: biegunka, ból brzucha

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Często: zwiększenie stężenia kreatyniny oraz mocznika we krwi

Częstość nieznana: niewydolność lub zaburzenia czynności nerek

Choroby skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka

Częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: bóle pleców

Częstość nieznana: rabdomioliza (związana z hipokaliemią), bóle mięśniowo-stawowe (opisywane jako bóle stawów lub bóle kości)

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: dreszcze, gorączka

Często: ból w klatce piersiowej

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane z infuzją

Gorączka i dreszcze są najczęściej występującymi reakcjami związanymi z podawaniem produktu AmBisome w infuzji. Rzadziej występujące reakcje związane z infuzją mogą obejmować co najmniej jeden z następujących objawów: uczucie ucisku lub ból w klatce piersiowej, duszność, skurcz oskrzeli, uderzenia gorąca, tachykardia, niedociśnienie tętnicze i bóle mięśniowo-stawowe (opisywane jako bóle stawów, bóle pleców lub bóle kości). Objawy te szybko ustępują po przerwaniu infuzji i mogą nie występować podczas podawania kolejnych dawek lub gdy szybkość infuzji jest mniejsza (podawanie dłużej niż przez 2 godziny). Zapobiegać reakcjom związanym z infuzją można również podając dawkę próbną. Jednak w razie wystąpienia ciężkiej reakcji związanej z infuzją, może być konieczne trwałe odstawienie produktu AmBisome (zapobieganie lub leczenie reakcji związanych z infuzją – patrz punkt 4.4).

W dwóch badaniach porównawczych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów leczonych produktem AmBisome, częstość reakcji związanych z infuzją była istotnie mniejsza niż u pacjentów leczonych amfoterycyną B w postaci konwencjonalnej lub w postaci kompleksu lipidowego (ABLC).

W danych zbiorczych uzyskanych w randomizowanych badaniach klinicznych, w których porównywano leczenie produktem AmBisome z leczeniem amfoterycyną B w postaci konwencjonalnej u ponad 1000 pacjentów, opisywane reakcje niepożądane były łżejsze i występowały rzadziej u pacjentów leczonych produktem AmBisome niż u pacjentów leczonych amfoterycyną B w postaci konwencjonalnej.

Wpływ na nerki

U większości pacjentów, otrzymujących dożylnie amfoterycynę B w postaci konwencjonalnej, wystąpiły objawy nefrotoksyczności. W dwóch badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania nefrotoksycznego działania produktu AmBisome (którego miarą jest ponad dwukrotne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy w porównaniu do wartości przed leczeniem) była w przybliżeniu o połowę mniejsza od częstości opisywanej podczas stosowania amfoterycyny B w postaci konwencjonalnej w postaci kompleksu lipidowego (ABLC).

Zakłócenia pomiarów stężenia fosforu w surowicy

Może wystąpić fałszywie dodatnie podwyższone stężenie fosforanów w surowicy, jeśli próbki pochodzące od pacjentów leczonych produktem AmBisome analizowane są z użyciem odczynnika PHOSm (np. stosowanego w systemach Beckman Coulter, m.in. w analizatorze Synchron LX20). Jest to metoda stosowana do ilościowego oznaczania stężenia fosforu nieorganicznego w ludzkiej surowicy, osoczu lub moczu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać

wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie określono toksyczności produktu AmBisome w wyniku ostrego przedawkowania. W przypadku przedawkowania należy natychmiast przerwać podawanie. Należy dokładnie kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym czynność nerek i wątroby, stężenie elektrolitów w osoczu i parametry hematologiczne. Hemodializa lub dializa otrzewnowa nie wpływają na eliminację amfoterycyny B.

Dzieci i młodzież

Brak dostępnych dodatkowych informacji dotyczących przedawkowania w szczególnych grupach pacjentów.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, antybiotyki
Kod ATC: J02A A01

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Amfoterycyna B jest makrocyklicznym, polienowym antybiotykiem przeciwgrzybiczym wytwarzanym przez promieniowce *Streptomyces nodosus*. Liposomy są zamkniętymi, kulistymi pęcherzykami zbudowanymi z różnych substancji amfifilowych, np. fosfolipidów. Fosfolipidy w roztworach wodnych układają się w dwuwarstwową błonę. Lipofilowe właściwości amfoterycyny B umożliwiają jej wbudowanie się w lipidową błonę liposomów.

Amfoterycyna B wykazuje działanie grzybostatyczne lub grzybobójcze w zależności od stężenia, jakie osiąga w płynach ustrojowych, oraz od wrażliwości komórek grzyba. Uważa się, że lek działa przez wiązanie się ze sterolami w błonie komórkowej grzybów, w następstwie czego dochodzi do zmiany przepuszczalności umożliwiającej swobodny przepływ znacznej liczby niewielkich cząsteczek. Ponieważ błony komórkowe u ssaków również zawierają związki z grupy steroli, uważa się, że uszkodzenie komórek ludzkich i komórek grzyba po podaniu amfoterycyny B może mieć podobny mechanizm.

Mikrobiologia

Amfoterycyna B, przeciwgrzybiczy składnik produktu AmBisome, wykazuje *in vitro* silne działanie przeciw wielu gatunkom grzybów. Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać próbki do badań mikrobiologicznych i innych odpowiednich badań laboratoryjnych (serologicznych, histopatologicznych), w celu określenia wrażliwości patogenów chorobotwórczych. Leczenie można rozpocząć przed uzyskaniem wyników posiewów i innych badań laboratoryjnych, jednak niezwłocznie po uzyskaniu wyników leczenie przeciwzakaźne należy odpowiednio dostosować.

Wrażliwość niektórych szczepów może różnić się zależnie od położenia geograficznego i zmieniać się w czasie, dlatego ważne są lokalne informacje dotyczące wrażliwości, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. Informacje zawarte w tabeli 1 i 2 stanowią wytyczną pomagającą określić prawdopodobieństwo wrażliwości drobnoustrojów na działanie produktu AmBisome. Tak, jak

w przypadku wszystkich leków przeciwzakąźnych, zidentyfikowano szczepy kliniczne o zmniejszonej wrażliwości na AmBisome.

Badania wrażliwości drożdżaków i grzybów zarodnikowych wykonano zgodnie z metodologią Podkomitetu do Spraw Oznaczania Wrażliwości Przeciwgrzybiczej Europejskiego Komitetu do Spraw Oznaczania Lekowrażliwości (ang. *Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, AFST-EUCAST) [AFST-EUCAST, Lass-Florl i in., *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(10):3637-41]. W tabeli 1 i 2 podano dane dotyczące wrażliwości *in vitro* (wartości MHK/MIC 90).

Tabela 1. Wrażliwość drożdżaków *in vitro* na produkt AmBisome

Gatunki	Liczba szczepów	Zakres [µg/ml]
<i>Candida</i>		
<i>Candida albicans</i>	59	0,015-0,12
<i>Candida glabrata</i>	18	0,5-1
<i>Candida parapsilosis</i>	18	0,5-1
<i>Candida krusei</i>	19	0,5-2
<i>Candida lusitaniae</i>	9	0,06-0,125
<i>Candida tropicalis</i>	10	0,25-1
<i>Candida guilliermondii</i>	4	0,06-0,12
Inne		
<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

Tabela 2 Wrażliwość grzybów zarodnikowych *in vitro* na produkt AmBisome

Gatunki	Liczba szczepów	Zakres [µg/ml]
<i>Aspergillus species</i>		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	29	0,5-2
<i>Aspergillus terreus</i>	34	2-4
<i>Aspergillus flavus</i>	21	1-4
<i>Aspergillus niger</i>	13	1-2
<i>Mucormycetes*</i>		
<i>Rhizomucor species</i>	17	0,3-0,125
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125-1
<i>Absidia species</i>	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 species</i>	12	1-4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03-0,5
<i>Mucor species</i>	11	0,03-0,5
<i>Cunninghamella species</i>	4	0,5-4
Inne		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	>8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1-2
<i>Penicillium marneffeii</i>	2	0,03-0,25
<i>Penicillium species</i>	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>Rhinochadiella aquaspersa</i>	2	0,5-1

* Ze względu na ostatnie zmiany w systematyce termin "zygomikozy" został zastąpiony przez "mukormikozy".

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność produktu AmBisome potwierdzono wieloma badaniami klinicznymi w leczeniu systemowych zakażeń grzybiczych, w terapii empirycznej u pacjentów z neutropenią niewiadomego pochodzenia i w leczeniu leishmaniozy trzewnej. Wśród badań znalazły się porównawcze, randomizowane badania produktu AmBisome *versus* amfoterycyna B w postaci konwencjonalnej, stosowanych w potwierdzonych zakażeniach grzybami *Aspergillus* i *Candida*. Skuteczność obu produktów leczniczych była jednakowa. Zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci z gorączką neutropeniczną, u których podejrzewano zakażenie grzybicze, wyniki randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych wykazały, że produkt AmBisome podawany w dawce 3 mg/kg m.c./dobę jest równie skuteczny, jak amfoterycyna B w postaci konwencjonalnej. Skuteczność produktu AmBisome w leczeniu leishmaniozy trzewnej została jednoznacznie potwierdzona na dużej populacji pacjentów zarówno z prawidłowo funkcjonującym układem odporności, jak i z zaburzeniami odporności.

Inwazyjne zakażenia grzybami strzępkowymi (ang. *Invasive Filamentous Fungal Infections*, IFFI) w tym szczepami *Aspergillus spp.*

Skuteczność produktu AmBisome wykazano w dużych, prospektywnych, randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych jako leku pierwszego wyboru u pacjentów z zaburzeniami odporności, głównie dorosłych i dzieci (>30. dnia życia) z neutropenią z udowodnionym lub prawdopodobnym IFFI (badanie AmBiLoad). Pacjentów obserwowano przez 12 tygodni. Standardowa dawka 3 mg/kg mc./dobę (N=107) była porównywana z dawką nasycającą 10 mg/kg mc./dobę (N=94) stosowaną przez 14 dni leczenia. W zmodyfikowanej analizie grupy leczonej zgodnie z założeniami (ang. *intent-to-treat*) korzystne współczynniki całkowitej odpowiedzi obserwowano u 50% pacjentów w grupie dawki standardowej oraz u 46% pacjentów w grupie leczenia dawką nasycającą. Różnice nie były znaczące statystycznie. Średni czas do ustąpienia gorączki był zbliżony w grupie dawki standardowej i nasycającej (odpowiednio 6 i 5 dni). Dwanaście tygodni po podaniu pierwszej dawki przeżycie wynosiło 72% w grupie dawki standardowej i 59% w grupie dawki nasycającej, różnica ta nie była znamienna statystycznie.

Inwazyjna drożdżycza

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielonarodowym, typu *non-inferiority* badaniu klinicznym u dorosłych i dzieci produkt AmBisome (3 mg/kg mc./dobę) był równie skuteczny jak mykafungina [100 mg/dobę (masa ciała >40 kg) lub 2 mg/kg mc./dobę (masa ciała ≤40 kg)] jako lek pierwszego wyboru w leczeniu drożdżycy i drożdżycy inwazyjnej. Produkt AmBisome i mykafunginę podawano średnio przez okres 15 dni. Korzystne współczynniki odpowiedzi całkowitej wynosiły 89,5% (170/190) w grupie produktu AmBisome i 89,6% (181/202) w grupie mykafunginy (analiza zgodna z protokołem) (Kuse i in., Lancet 2007;369:1519-27). Badanie przeprowadzone w podgrupie dzieci i młodzieży, do której należeli pacjenci od urodzenia, w tym noworodki urodzone przedwcześnie, wykazało liczbowo większą odpowiedź w grupie leczonej produktem AmBisome we wszystkich grupach wiekowych dzieci, z wyjątkiem przedwcześnie urodzonych. Korzystne współczynniki odpowiedzi całkowitej wynosiły: 88,1% (37/42) dla produktu AmBisome i 85,4% (35/41) dla mykafunginy (analiza grupy zgodnej z protokołem) (Queiroz-Telles et al., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9): 1-7).

Inwazyjne mukormikozy

Brak dużych randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu w mukormikozie.

Przeprowadzono pilotażowe badanie z 20 pacjentami porównujące produkt AmBisome podawany sam *versus* produkt AmBisome podawany z deferazyroksem. Ogólne korzyści (przeżycie, stabilizacja kliniczna, poprawa radiologiczna) w 30. i 90. dniu wynosiły 6/9 (67%) i 5/9 (56%) w grupie otrzymującej sam produkt AmBisome (średnia dawka 8 mg/kg mc./dobę) w porównaniu do produktu AmBisome z deferazyroksem [2/11 (18%) w dniu 30. i 90.]. W retrospektywnym badaniu obejmującym okres powyżej 15 lat oceniono 59 pacjentów z chorobami hematologicznymi z potwierdzoną lub prawdopodobną mukormikozą (zygomikozą). Leczenie było skuteczne u 18 pacjentów (37%): dziewięciu z 39 pacjentów, którzy otrzymali konwencjonalną amfoterycynę B (23%) i 7 z 12 pacjentów, którzy otrzymali produkt AmBisome (58%) odpowiedziało na leczenie (Pagano et al., Haematologica. 2004;89(2):207-14).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny produktu AmBisome, określono na podstawie wartości całkowitego stężenia amfoterycyny B w osoczu u chorych na raka pacjentów z gorączką i neutropenią oraz u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego, którzy otrzymywali produkt AmBisome w infuzji dożylną trwającą jedną godzinę w dawce od 1,0 do 7,5 mg/kg mc. raz na dobę przez 3 do 20 dni. Profil farmakokinetyczny amfoterycyny B w liposomach (AmBisome) różni się istotnie od opisywanego w literaturze profilu amfoterycyny B w konwencjonalnych postaciach. Po podaniu produktu AmBisome stężenie amfoterycyny B w osoczu (C_{max}) i biodostępność (AUC_{0-24}) są większe niż po podaniu amfoterycyny B w konwencjonalnej postaci. Po pierwszej i po ostatniej dawce stwierdzono następujące zakresy (średnia \pm odchylenie standardowe) parametrów farmakokinetycznych amfoterycyny B po podaniu produktu AmBisome:

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

Nie zawsze minimalne i maksymalne wartości farmakokinetyczne osiągnięte są po podaniu odpowiednio najmniejszej i największej dawki. Po podaniu produktu AmBisome amfoterycyna B szybko osiąga stan stacjonarny (zwykle w ciągu 4 dni).

Wchłanianie

Po podaniu pierwszej dawki farmakokinetyka ma przebieg nieliniowy, tzn. stężenie amfoterycyny B w surowicy zwiększa się w większym stopniu niż dawka. Sądzi się, że ta nieproporcjonalna odpowiedź na dawkę jest spowodowana wysyceniem klirensu siateczkowo-śródbłonkowego amfoterycyny B. Po wielokrotnym podawaniu dawki 1 do 7,5 mg/kg mc./dobę nie dochodziło do istotnej kumulacji leku w osoczu.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w 1. dniu i w stanie stacjonarnym wskazuje na rozległą dystrybucję amfoterycyny B w tkankach.

Eliminacja

Po wielokrotnym podawaniu produktu AmBisome końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) amfoterycyny B wynosił około 7 godzin. Nie prowadzono badań dotyczących wydalania produktu AmBisome. Nie są znane szlaki przemian metabolicznych amfoterycyny B i produktu AmBisome. Ze względu na rozmiar liposomów nie dochodzi do przesączania kłębuszkowego i wydalania przez nerki amfoterycyny B w liposomach, dzięki czemu nie dochodzi do oddziaływania amfoterycyny B z komórkami kanalików dystalnych, a działanie nefrotoksyczne jest mniejsze niż obserwowane po podaniu konwencjonalnych postaci amfoterycyny B.

Niewydolność nerek

Nie wykonano zgodnych z wymogami badań wpływu niewydolności nerek na farmakokinetykę produktu AmBisome. Dane świadczą o tym, że nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów

poddawanych hemodializie lub zabiegom filtracyjnym. Należy jednak unikać podawania produktu AmBisome podczas zabiegu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności podprzewlekłej, prowadzonych na psach (1 miesiąc), królikach (1 miesiąc) i szczurach (3 miesiące) otrzymujących dawki terapeutyczne oraz na innych gatunkach otrzymujących dawki od 1 do 3 mg/kg mc./dobę produktu AmBisome, stwierdzono działanie nefro- i hepatotoksyczne oraz małopłytkowość. Są to znane działania toksyczne amfoterycyny B.

Wykazano, że produkt AmBisome nie powoduje działania mutagennego w komórkach bakterii ani ssaków.

Nie wykonano badań działania rakotwórczego produktu AmBisome.

Nie stwierdzono działań niepożądanych na czynności rozrodcze u samców i samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fosfatydylocholina sojowa, uwodorniona (HSPC)
Distearoilofosfatydyloglicerol, w postaci soli sodowej (DSPG)
Cholesterol
Sacharoza
Alfa-tokoferol
Disodowy bursztynian sześciowodny
Sodu wodorotlenek
Kwas solny (2,5 M)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego AmBisome nie należy mieszać z innymi lekami oprócz podanych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

4 lata

Okres ważności po rozpuszczeniu

W związku z tym, że produkt nie zawiera środków konserwujących – z mikrobiologicznego punktu widzenia AmBisome należy zużyć natychmiast po rozpuszczeniu w wodzie lub rozcieńczeniu roztworem glukozy.

Od odpowiedzialność za warunki oraz okres przechowywania leku po otwarciu, a przed podaniem pacjentowi, ponosi osoba podająca lek.

Okres ważności po rozpuszczeniu produktu leczniczego w wodzie do wstrzykiwań

24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, jeśli produkt leczniczy był rozpuszczony w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Roztwór może być przechowywany w warunkach, w których zachowuje potwierdzoną stabilność chemiczną i fizyczną, tj.:

- w fiolkach szklanych: 24 godziny w temperaturze 25±2°C lub do 7 dni w temperaturze 2°C-8°C;
- w strzykawkach polipropylenowych: do 7 dni w temperaturze 2°C-8°C.

Nie przechowywać częściowo wykorzystanych fiolek do dalszego użycia.

Okres ważności po rozcieńczeniu roztworem glukozy

Przechowywanie w workach infuzyjnych PVC lub POEs (poliolefinowe) – według danych zawartych w poniższej tabeli.

Rozpuszczalnik	Stopień rozcieńczenia	Stężenie amfoterycyny B [mg/ml]	Okres ważności w temperaturze 2°C-8°C	Okres ważności w temperaturze 25±2°C
5% roztwór glukozy	1 w 2	2,0	7 dni	48 godzin
	1 w 8	0,5	7 dni	48 godzin
	1 w 20	0,2	4 dni	24 godziny
10% roztwór glukozy	1 w 2	2,0	48 godzin	72 godziny
20% roztwór glukozy	1 w 2	2,0	48 godzin	72 godziny

Przechowywać w workach infuzyjnych PVC lub POEs (poliolefinowe) w temperaturze 25±2°C lub 2°C-8°C. Nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

AmBisome proszek do sporządzania dyspersji do infuzji

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Więcej informacji na temat przechowywania produktu leczniczego po rozpuszczeniu i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana o pojemności 15 ml, 20 ml lub 30 ml, zabezpieczona korkiem gumowym, kapsłem aluminiowym i plastikowym flipem, W tekturowym pudełku znajduje się:

1 fiolka AmBisome + 1 filtr membranowy Acrodisc w blistrze

lub

10 fiolek AmBisome + 10 filtrów membranowych Acrodisc w blistrach.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

PRZED PRZYSTĄPIENIEM DO SPORZĄDZANIA ROZTWORU NALEŻY DOKŁADNIE PRZECZYTAĆ PONIŻSZY TEKST

NIE stosować produktu AmBisome wymiennie z innymi produktami leczniczymi zawierającymi amfoterycynę B.

Wyłącznie odpowiednio przeszkolony personel powinien sporządzać roztwór produktu AmBisome.

Roztwór produktu AmBisome należy sporządzać używając jałowej wody do wstrzykiwań (bez środka bakteriostatycznego) oraz rozcieńczać wyłącznie roztworem glukozy do infuzji (5%, 10% lub 20%).

Użycie innych roztworów niż zalecane lub zawartość środka bakteriostatycznego (np. alkoholu benzyloвого) może spowodować wytrącanie się z roztworu cząstek produktu AmBisome.

Ze względu na NIEZGODNOŚĆ, nie rozpuszczać produktu AmBisome z roztworami soli ani nie rozcieńczać go roztworami soli, ani nie podawać przez wkłucie dożylnie, którym uprzednio podawano roztwór soli, chyba że kaniulę do podawania dożylnego przepłukano potem roztworem glukozy do infuzji. Jeśli nie jest to możliwe, produkt AmBisome należy podawać przez odrębne wkłucie dożylnie.

NIE mieszać produktu AmBisome z innymi lekami ani elektrolitami.

Podczas przygotowywania roztworu należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki, ponieważ ani produkt AmBisome, ani płyny, których należy używać do sporządzania i rozcieńczania koncentratu, nie zawierają środków konserwujących ani bakteriostatycznych.

Sporządzanie roztworu zawierającego 50 mg amfoterycyny B

1. Do jednej fiołki produktu AmBisome dodać 12 ml jałowej wody do wstrzykiwań, w celu uzyskania zawiesiny o stężeniu amfoterycyny wynoszącym 4 mg/ml.
2. NATYCHMIAST po dodaniu wody FIOŁKĘ SILNIE WSTRZĄSAĆ przez 30 sekund, aby uzyskać dokładnie wymieszaną zawiesinę AmBisome. Sprawdzić, czy jeszcze są widoczne cząstki stałe i nadal wstrząsać, aż do uzyskania jednorodnej zawiesiny. Nie podawać, jeśli zaobserwuje się wytrącanie stałych cząsteczek substancji obcej.
3. Obliczyć, jaką objętość sporządzonej zawiesiny produktu AmBisome (4 mg/ml) należy następnie rozcieńczyć (patrz tabela poniżej).
4. Roztwór do infuzji uzyskuje się przez rozcieńczenie sporządzonej zawiesiny produktu AmBisome roztworem glukozy do infuzji (5%, 10% lub 20%) o objętości od jednej (1) do dziewiętnastu (19) części, co daje ostateczne stężenie w zalecanym zakresie od 2,00 mg/ml do 0,20 mg/ml amfoterycyny B w liposomach (patrz tabela poniżej).
5. Nabrać do jałowej strzykawki wyliczoną objętość sporządzonej zawiesiny produktu AmBisome. Posługując się dołączonym do opakowania filtrem 5 µm, wstrzyknąć ją do jałowego pojemnika zawierającego wyliczoną objętość roztworu glukozy (5%, 10% lub 20%) do infuzji.

Do podawania dyspersji produktu AmBisome w infuzji dożylniej można stosować filtr membranowy, dołączony do zestawu. Przeciętna średnica porów filtra nie powinna być jednak mniejsza niż 1 mikron.

Przykładowe sporządzanie dyspersji produktu AmBisome do infuzji w dawce 3 mg/kg mc./dobę w 5% roztworze glukozy do infuzji

Masa ciała [kg]	Liczba fiołek	Dawka produktu AmBisome, którą należy pobrać do dalszego rozcieńczenia [mg]	Objętość rozpuszczonego produktu AmBisome [ml]*	Sporządzanie roztworu o stężeniu 0,2 mg/ml (rozcieńczenie 1 w 20)		Sporządzanie roztworu o stężeniu 2,0 mg/ml (rozcieńczenie 1 w 2)	
				Potrzebna objętość 5% roztworu glukozy [ml]	Objętość całkowita AmBisome z 5% roztworem glukozy [ml]	Potrzebna objętość 5% roztworu glukozy [ml]	Objętość całkowita AmBisome z 5% roztworem glukozy [ml]
10	1	30	7,5	142,5	150	7,5	15
25	2	75	18,75	356,25	375	18,75	37,5
40	3	120	30	570	600	30	60
55	4	165	41,25	783,75	825	41,25	82,5
70	5	210	52,5	997,5	1050	52,5	105
85	6	255	63,75	1211,25	1275	63,75	127,5

* Do jednej fiołki produktu AmBisome (50 mg) należy dodać 12 ml wody do wstrzykiwań w celu uzyskania stężenia amfoterycyny B w liposomach, wynoszącego 4 mg/ml.

Częściowo zużytych fiołek nie należy przechowywać w celu ponownego podania pacjentowi.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork
T45 DP77
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 8000

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.11.1998 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30.12.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

15.01.2020 r.