

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

AmBisome liposomal 50 mg prašek za **koncentrat** za disperzijo za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje kot učinkovino 50 mg amfotericina B, vgrajenega v liposome. Po rekonstituciji praška koncentrat vsebuje 4 mg/ml amfotericina B.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena viala vsebuje 900 mg saharoze. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za disperzijo za infundiranje
Zdravilo AmBisome liposomal je sterilna rumena liofilizirana pogača ali prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo AmBisome liposomal je indicirano za:

- Empirično zdravljenje pri sumu na invazivno glivično okužbo pri bolnikih s povišano temperaturo in hudo nevtropenijo, ki se ne odzovejo na protibakterijsko zdravljenje.
- Zdravljenje hudih sistemskih glivičnih okužb pri odraslih bolnikih in otrocih.

Glivične okužbe, ki jih je mogoče uspešno pozdraviti z zdravilom AmBisome liposomal, so: diseminirana kandidoza, aspergiloza, mukormikoza, kronični micetom ter kriptokokni meningitis.

- Primarno zdravljenje visceralne lišmanioze pri imunokompetentnih ter imunokompromitiranih bolnikih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo AmBisome liposomal se odmerja glede na bolnikovo telesno maso. Odmerjanje amfotericina B kot zdravila AmBisome liposomal je potrebno prilagoditi glede na posebne zahteve vsakega bolnika.

Odrasli: Priporočeni dnevni odmerek za zdravljenje verjetnih glivičnih okužb pri bolnikih s povišano temperaturo in hudo nevtropenijo je priporočeni odmerek 3,0 mg/kg telesne mase na dan. Z zdravljenjem nadaljujemo dokler ni telesna temperatura 3 dni zapored normalna.

Za zdravljenje sistemskih mikoz je običajni začetni dnevni odmerek 1,0 mg/kg telesne mase. Po potrebi ga lahko postopno zvišamo do 3,0 mg/kg telesne mase na dan.

Mukormikoza: Zdravljenje začnemo z odmerkom 5 mg/kg dnevno. Trajanje zdravljenja se določa za vsak posamezni primer. V klinični praksi se običajno uporablja zdravljenje do 6 – 8 tednov; daljše zdravljenje je lahko potrebno pri globljih okužbah in primerih dalj časa trajajočega kemoterapevtskega zdravljenja ali nevtropenije.

V kliničnih študijah in klinični praksi se uporabljajo tudi višji odmerki od 5 mg/kg do maksimalno 10 mg/kg. Podatki o varnosti in učinkovitosti zdravila AmBisome liposomal pri zdravljenju mukormikoze pri takih višjih odmerkih so omejeni. Zato je za višje odmerke zdravila AmBisome liposomal potrebna ocena koristi in tveganj za vsakega posameznega bolnika, da se ugotovi, ali potencialne koristi zdravljenja odtehtajo znano povečano tveganje za toksičnost (glejte poglavje 4.4).

Za zdravljenje visceralne lišmanioze priporočamo 1,0 do 1,5 mg/kg telesne mase na dan, 21 dni ali 3 mg/kg telesne mase na dan, 10 dni. Za bolnike z zmanjšanim imunskim odzivom je primernejša prva shema. Zaradi možnosti relapsa je včasih potrebno vzdrževalno zdravljenje ali pa je treba zdravljenje ponoviti.

Pediatrična populacija: Zdravilo AmBisome liposomal uporabljamo za zdravljenje otrok s sistemskimi glivičnimi okužbami, visceralno lišmaniozo in za zdravljenje verjetnih glivičnih okužb pri pediatričnih bolnikih s povišano temperaturo in hudo nevtropenijo. Zdravilo AmBisome liposomal so proučevali pri otrocih, starih od enega meseca do 18 let. Odmerjanje izračunamo na enaki osnovi na kg telesne mase kot pri odraslih.

Varnosti in učinkovitosti zdravila AmBisome liposomal pri dojenčkih, mlajših od enega meseca, niso ugotavljali.

Starejši ljudje: Odmerkov in pogostnosti dajanja ni treba spreminjati.

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro ledvic: V kliničnih študijah so dali zdravilo AmBisome liposomal bolnikom z že obstoječo okvaro ledvic v odmerkih od 1 do 5 mg/kg telesne mase na dan, pri čemer ni bilo potrebno prilagajanje odmerkov in pogostnosti dajanja (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje pri bolnikih z okvaro jeter: Podatki o priporočenem odmerjanju pri bolnikih z okvaro jeter ne obstajajo (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Zdravilo AmBisome liposomal dajemo z intravensko infuzijo v trajanju od 30 do 60 minut enkrat na dan. Priporočena koncentracija disperzije za intravensko infundiranje je od 0,20 mg/ml do 2 mg/ml amfotericina v obliki, kot se nahaja v zdravilu AmBisome liposomal (glejte poglavje 6.6).

Pri odmerkih, večjih od 5 mg/kg/dan je priporočeno dajanje v obliki intravenske infuzije v trajanju 2 uri (glejte poglavje 4.4).

Za navodila glede rekonstitucije in raztapljanja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1, razen če je po mnenju zdravnika življenje bolnika ogroženo in je za zdravljenje na voljo le zdravilo AmBisome liposomal.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V povezavi z infundiranjem zdravila AmBisome liposomal so poročali o anafilaktičnih in anafilaktoidnih reakcijah. Če pride do hude anafilaktične/anafilaktoidne reakcije, je potrebno takoj prenehati z infundiranjem in takšni bolniki ne smejo več prejeti infuzije zdravila AmBisome liposomal.

Med dajanjem kateregakoli zdravila, ki vsebuje amfotericin B, vključno z zdravilom AmBisome liposomal, lahko nastopijo druge hude reakcije, povezane z infundiranjem (glejte poglavje 4.8). Čeprav reakcije, povezane z infundiranjem, ponavadi niso resne, so med dajanjem zdravila AmBisome liposomal potrebni previdnostni ukrepi za preprečevanje ali zdravljenje teh reakcij. Za preprečevanje

ali zdravljenje teh reakcij so uspešno uporabljali počasnejšo infuzijo (več kot dve uri) oziroma običajne odmerke difenhidramina, paracetamola, petidina in/ali hidrokortizona.

Dokazali so, da je zdravilo AmBisome liposomal bistveno manj toksično od običajnega amfotericina B, predvsem, kar zadeva nefrotoksičnost, vendar kljub temu lahko povzroči neželene učinke, vključno z ledvičnimi.

V študijah, ki so primerjale odmerke zdravila AmBisome liposomal 3 mg/kg dnevno z višjimi odmerki (5, 6 ali 10 mg/kg dnevno), so ugotovili, da je pogostnost pojavljanja zvišanega serumskega kreatinina, hipokaliemije in hipomagneziemije občutno višja pri skupinah z višjimi odmerki.

Potrebne so redne laboratorijske kontrole serumskih elektrolitov, še posebno kalija in magnezija, kot tudi kontrole funkcije ledvic in jeter ter krvne slike. To je še posebej pomembno pri bolnikih, ki sočasno prejemajo nefrotoksična zdravila (glejte poglavje 4.5). Zaradi nevarnosti nastanka hipokaliemije bo morda med zdravljenjem z zdravilom AmBisome liposomal potrebno ustrezno nadomeščanje kalija. V primeru klinično pomembnega zmanjšane delovanja ledvic ali poslabšanja ostalih vrednosti je treba razmisliti o znižanju odmerka zdravila oziroma o prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja.

Pri bolnikih, ki so prejeli amfotericin B (v obliki kompleksa natrijevega deoksiholata) med ali kmalu po transfuziji belih krvničk, so poročali o akutni pljučni toksičnosti. Priporočamo, da je časovni razmik med obema infuzijama kolikor je mogoče dolg ter treba je spremljati delovanje pljuč.

Zdravilo AmBisome liposomal ni primerno za zdravljenje običajnih kliničnih oblik glivičnih okužb s pozitivnimi kožnimi in serološkimi reakcijami.

OPOZORILO: Zdravilo AmBisome liposomal ni fizikalno kompatibilno s fiziološko raztopino in se ne sme mešati z drugimi zdravili ali elektroliti. Že obstoječi infuzijski sistem sperite pred infundiranjem s 50 mg/ml raztopino glukoze. Če to ni možno, infundirajte zdravilo AmBisome liposomal ločeno.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je potrebno upoštevati, da ena viala zdravila AmBisome liposomal vsebuje 900 mg saharoze.

Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorbcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo (0,021 mmol/ml), kar v bistvu pomeni brez natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Posebni študij medsebojnega delovanja zdravila AmBisome liposomal niso izvedli. Za naslednja zdravila pa je znano, da lahko vplivajo na delovanje amfotericina B in tako utegnejo vplivati na zdravilo AmBisome liposomal:

Nefrotoksična zdravila: Sočasno dajanje amfotericina B z drugimi nefrotoksičnimi učinkovinami (na primer s ciklosporinom, aminoglikozidi in pentamidinom) utegne pri nekaterih bolnikih povečati možnost nastanka z zdravili povzročene ledvične toksičnosti. Vendar pa je bilo zdravilo AmBisome liposomal pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ciklosporin in/ali aminoglikozide, povezano z značilno manjšo nefrotoksičnostjo v primerjavi z amfotericinom B.

Pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravilo AmBisome liposomal in katerokoli nefrotoksično zdravilo, je treba redno spremljati delovanje ledvic.

Kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) in diuretiki: Sočasna uporaba kortikosteroidov, ACTH in diuretikov (diuretikov Henleyeve zanke in tiazidnih diuretikov) lahko poslabša hipokaliemijo.

Digitalisovi glikozidi: Hipokaliemija, ki nastane v povezavi z zdravilom AmBisome liposomal, lahko poveča toksičnost digitalisa.

Mišični relaksanti: Hipokaliemija, ki nastane v povezavi z zdravilom AmBisome liposomal, lahko pojača kurariformni učinek mišičnih relaksantov (npr. tubokurarina).

Antimikotiki: Sočasna uporaba s flucitozinom utegne zvečati toksičnost flucitozina tako, da zveča privzem zdravila v celice in/ali zmanjša izločanje zdravila preko ledvic.

Zdravila z delovanjem na novotvorbe: Sočasna uporaba zdravil z delovanjem na novotvorbe utegne povečati možnost nastanka ledvične toksičnosti, bronhospazma in hipotenzije. Pri sočasni uporabi z zdravili z delovanjem na novotvorbe moramo biti previdni.

Transfuzije belih krvničk: Pri bolnikih, ki so prejeli amfotericin B (v obliki kompleksa natrijevega deoksiholata) med ali kmalu po transfuziji belih krvničk, so poročali o akutni pljučni toksičnosti. Priporočamo, da je časovni razmik med obema infuzijama kolikor je mogoče dolg ter treba je spremljati delovanje pljuč.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Teratogene študije pri podganah in kuncih niso dokazale teratogenega delovanja zdravila AmBisome liposomal pri teh živalskih vrstah (glejte poglavje 5.3).

Varnosti uporabe zdravila AmBisome liposomal pri nosečnicah niso ugotavljali. Zdravilo AmBisome liposomal se lahko uporablja v nosečnosti samo, če je pričakovana korist zdravljenja večja od morebitnega tveganja za mater in plod.

Obstajajo poročila o uspešnem zdravljenju sistemskih glivičnih okužb z običajnim amfotericinom B pri nosečnicah, brez vidnih učinkov na plod, vendar je število opisanih primerov premajhno, da bi iz njih lahko sklepali o varnosti uporabe zdravila AmBisome liposomal v nosečnosti.

Dojenje

Ni znano ali zdravilo AmBisome liposomal prehaja v materino mleko. Pri odločitvi o dojenju med zdravljenjem z zdravilom AmBisome liposomal moramo upoštevati potencialno tveganje za otroka, koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom AmBisome liposomal za mater.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila AmBisome liposomal na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Vpliva zdravila AmBisome liposomal na psihofizične sposobnosti bolnikov niso ugotavljali. Nekateri neželeni učinki zdravila AmBisome liposomal lahko zmanjšajo sposobnost za upravljanje vozil ali strojev, vendar je večina bolnikov, ki se zdravi z zdravilom AmBisome liposomal v takšnem kliničnem stanju, ki izključuje možnost upravljanja vozil ali strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogostejši reakciji, povezani z infundiranjem, ki ju lahko pričakujemo pri dajanju zdravila AmBisome liposomal, sta vročina in mrzlica/okorelost (rigor). Manj pogoste reakcije, povezane z infundiranjem, predstavljajo enega ali več izmed naslednjih simptomov: tiščanje ali bolečina v prsih, dispneja, bronhospazem, rdečica, tahikardija, hipotenzija in mišično-skeletna bolečina (opisana kot artralgijska bolečina v hrbtu ali bolečina v kosteh). Po prenehanju infundiranja hitro minejo in se ne pojavijo nujno pri vsakem naslednjem infundiranju ali pri počasnejši hitrosti infundiranja (več kot 2 uri). Prav tako lahko neželene učinke, povezane z infundiranjem, preprečimo s premedikacijo.

Resnejše reakcije, povezane z infundiranjem, utegnejo kljub temu predstavljati razlog za trajno prekinitev zdravljenja z zdravilom AmBisome liposomal (glejte poglavje 4.4).

V dveh dvojno slepih primerjalnih študijah so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom AmBisome liposomal, opazili značilno manj reakcij, povezanih z infundiranjem, v primerjavi z običajnim amfotericinom B oziroma amfotericinom B, ki je na voljo v obliki lipidnega kompleksa.

Kontrolirane, randomizirane klinične študije, v katerih so zdravili več kot 1.000 bolnikov z zdravilom AmBisome liposomal oziroma z običajnim amfotericinom B, so poročali o znatno manj hudih in manj pogostih neželenih učinkih pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom AmBisome liposomal v primerjavi s tistimi, ki so bili zdravljeni z običajnim amfotericinom B.

Pri večini bolnikov, zdravljenih z običajnim amfotericinom B intravenozno, se pojavi določena stopnja nefrotoksičnosti. V dveh dvojno slepih študijah je bila pogostnost nefrotoksičnosti zdravila AmBisome liposomal (izmerjena kot zvišanje kreatinina v serumu nad 2,0-kratno raven izhodiščne vrednosti) približno polovico nižja kot poročajo za običajni amfotericin B oziroma amfotericin B, ki je na voljo v obliki lipidnega kompleksa.

Zdravilu AmBisome liposomal so na podlagi podatkov iz kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja zdravila pripisali naslednje neželene učinke. Njihova pogostnost temelji na analizi 688 bolnikov, zdravljenih z zdravilom AmBisome liposomal, iz združenih kliničnih preskušanj; pogostnost neželenih učinkov, ugotovljenih na podlagi izkušenj v obdobju trženja zdravila, ni znana. Neželeni učinki so navedeni spodaj po telesnih organskih sistemih po MedDRA in so razvrščeni po pogostnosti. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Pogostnost je opredeljena kot:

zelo pogosti	≥ 1/10
pogosti	≥ 1/100 do < 1/10
občasni	≥ 1/1.000 do < 1/100
redki	≥ 1/10.000 do < 1/1.000
zelo redki	< 1/10.000
neznana:	pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

BOLEZNI KRVI IN LIMFATIČNEGA SISTEMA

Občasna: trombocitopenija

Neznana: anemija

BOLEZNI IMUNSKEGA SISTEMA

Občasna: anafilaktoidna reakcija

Ni znano: anafilaktične reakcije, preobčutljivost

PRESNOVNE IN PREHRANSKE MOTNJE

Zelo pogosta: hipokaliemija

Pogoste: hiponatriemija, hipokalcemija, hipomagneziemija, hiperglikemija

BOLEZNI ŽIVČEVJA

Pogost: glavobol

Občasne: konvulzije

SRČNE BOLEZNI

Pogosta: tahikardija

Neznana: srčni zastoj, aritmija

ŽILNE BOLEZNI

Pogosta: hipotenzija, vazodilatacija, rdečica

BOLEZNI DIHAL, PRSNEGA KOŠA IN MEDIASTINALNEGA PROSTORA

Pogosta: dispneja
Občasen: bronhospazem

BOLEZNI PREBAVIL

Zelo pogosta: navzea, bruhanje
Pogosti: driska, bolečina v trebuhu

BOLEZNI JETER, ŽOLČNIKA IN ŽOLČEVODOV

Pogosti: nenormalni testi jetrnih funkcij, hiperbilirubinemija, zvišana alkalna fosfataza

BOLEZNI SEČIL

Pogosta: zvišan kreatinin, zvišana sečnina v krvi
Neznana: ledvična odpoved, ledvično popuščanje

BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽJA

Pogost: izpuščaj
Neznana: angioedem

BOLEZNI MIŠIČNO-SKELETNEGA SISTEMA IN VEZIVNEGA TKIVA

Pogosta: bolečina v hrbtu
Neznana: rabdmioliza (povezana s hipokaliemijo), mišično-skeletna bolečina (opisana kot artralgijska ali bolečina v kosteh)

SPLOŠNE TEŽAVE IN SPREMEMBE NA MESTU APLIKACIJE

Zelo pogosta: okorelost (rigor), zvišana telesna temperatura
Pogosta: bolečina v prsih

Laboratorijske preiskave

Vpliv na rezultate kemične analize fosforja:

Pride lahko do lažnega zvišanja serumskega fosfata, kadar so vzorci bolnikov, ki prejemajo zdravilo AmBisome liposomal, analizirani z uporabo analize PHOSm (npr. uporabljajo se pri analizatorjih Beckman Coulter, vključno s Synchron LX20).

Ta analiza se uporablja za kvantitativno določanje anorganskega fosforja v človeškem serumu, plazmi ali vzorcih urina.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Toksičnost zdravila AmBisome liposomal zaradi akutnega prevelikega odmerjanja ni bila opredeljena. Če do prevelikega odmerjanja vseeno pride, je treba zdravljenje takoj prekiniti. Skrbno spremljamo

delovanje ledvic in jeter, serumske elektrolite ter krvno sliko. Hemodializa ali peritonealna dializa nista učinkoviti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Antimikotiki za sistemsko uporabo, antibiotiki; oznaka ATC: J02AA01

Amfotericin B je makrociklični, polienski protiglivični antibiotik, ki ga proizvajajo *Streptomyces nodosus*. Liposomi so zaprti, sferični vezikli. Tvorijo jih amfifilne molekule (fosfolipidi), ki se v vodnem mediju uredijo v dvoslojne membrane. Lipofilnost amfotericina B omogoča vgraditev učinkovine v dvoslojno membrano liposomov. Amfotericin B deluje fungistatično ali fungicidno, odvisno od koncentracije, ki jo doseže v telesnih tekočinah in od občutljivosti glivic. Zdravilo deluje tako, da se veže na sterole v celični membrani. Sprememba prepustnosti celične membrane povzroči prehajanje različnih molekul in glivična celica odmre. Tudi celične membrane sesalcev vsebujejo sterole, zato je mehanizem toksičnosti amfotericina B za celice gostitelja in celice glivic verjetno enak.

Mikrobiologija:

Amfotericin B, protiglivična sestavina zdravila AmBisome liposomal, izkazuje visoko in vitro aktivnost proti mnogim vrstam glivic, vendar minimalno ali sploh ne deluje na bakterije in viruse.

Za identifikacijo povzročiteljev je treba pred začetkom zdravljenja odvzeti vzorce za kulturo gliv in druge ustrezne laboratorijske preiskave (serološke, histopatološke). Zdravljenje se lahko začne, preden so znani izvidi kultur in drugih laboratorijskih preiskav; ko so ti izvidi na voljo, je treba antiinfektivno zdravljenje ustrezno prilagoditi.

Občutljivost za izbrane vrste se lahko razlikuje geografsko in skozi čas, zato so zaželjene lokalne informacije o občutljivosti, zlasti pri zdravljenju hudih okužb. Podatki predstavljeni v preglednici 1 in 2 so vodilo za ugotavljanje verjetnosti, ali bodo mikroorganizmi občutljivi za zdravilo AmBisome liposomal ali ne. Kot pri vseh protimikrobnih zdravilih, so bili odkriti klinični izolati z zmanjšano občutljivostjo za zdravilo AmBisome liposomal.

Testiranje občutljivosti kvasovk in plesni, ki tvorijo spore, je bilo narejeno v skladu z metodami Pododbora za testiranje občutljivosti za protiglivična zdravila Evropskega odbora za testiranje občutljivosti za protimikrobna zdravila. Za podatke o občutljivosti in vitro glejte preglednici 1 in 2 (vrednosti MIK₉₀).

Preglednica 1: In vitro občutljivost vrst kvasovk za zdravilo AmBisome liposomal

Vrste	Število izolatov	Območje [$\mu\text{g/ml}$]
<i>Candida species</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 lusitanae</i>	9	0,06-0,125
<i>Candida tropicalis</i>	10	0,25-1
<i>Candida guilliermondii</i>	4	0,06-0,12
Ostale		
<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

Preglednica 2: In vitro občutljivost vrst plesni za zdravilo AmBisome liposomal

Vrste	Število izolatov	Območje [$\mu\text{g/ml}$]
<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
Ostale		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	>8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1-2
<i>Penicillium marneffei</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>Rhinoctadiella aquaspersa</i>	2	0,5-1

* Zaradi nedavnih sprememb v taksonomiji, je izraz "mukormikoza" nadomestil izraz "zigomikoza".

Na živalskih modelih so pokazali, da je zdravilo AmBisome liposomal učinkovito za zdravljenje visceralne lišmanioze (ki jo povzročata *Leishmania infantum* in *Leishmania donovani*). Pri miših, okuženih z *Leishmania infantum*, ki so jih zdravili s tremi do sedmimi odmerki zdravila AmBisome liposomal 3 mg/kg, so vsi režimi odmerjanja miši pozdravili hitreje kot natrijev stibogluconat. Zaznali niso nobene toksičnosti. Pri miših, okuženih z *Leishmania donovani*, je bilo zdravilo AmBisome liposomal 5-krat bolj učinkovito in 25-krat manj toksično kot konvencionalni amfotericin B.

Klinične izkušnje

Učinkovitost zdravila AmBisome liposomal za zdravljenje sistemskih glivičnih okužb, kot tudi za empirično zdravljenje povišane telesne temperature neznanega izvora pri bolnikih z nevtropenijo in za zdravljenje visceralne lišmanioze, so dokazali v številnih kliničnih raziskavah. Te raziskave so vključevale primerjalne randomizirane študije zdravila AmBisome liposomal proti konvencionalnemu amfotericinu B pri potrjenih okužbah z *Aspergillus* in *Candida*, kjer je bila učinkovitost obeh zdravil enakovredna. Rezultati randomizirane, dvojno slepe klinične študije so pri odraslih in pediatričnih bolnikih s febrilno nevtropenijo in domnevno glivično okužbo pokazali, da je zdravilo AmBisome liposomal v odmerku 3 mg/kg/dan enako učinkovito kot konvencionalni amfotericin B. Učinkovitost zdravila AmBisome liposomal za zdravljenje visceralne lišmanioze je bila jasno dokazana pri obsežni populaciji imunokompetentnih in imunokompromitiranih bolnikov.

Invazivne filamentozne glivične okužbe (IFFI, angl. *Invasive Filamentous Fungal Infections*), vključno okužbe z *Aspergillus spp.*: Učinkovitost zdravila AmBisome liposomal kot zdravila prvega izbora za zdravljenje imunokompromitiranih, pretežno nevtropeničnih odraslih bolnikov in otrok (starejših od 30 dni) z dokazano ali verjetno IFFI so dokazali z obsežno prospektivno, randomizirano, večcentrično študijo (študija AmBiLoad). Bolnike so spremljali 12 tednov. Primerjali so režim s standardnimi odmerki 3 mg/kg/dan (N = 107) in režim s polnilnimi odmerki 10 mg/kg/dan (N = 94) v prvih 14 dneh zdravljenja. Modificirana analiza na namero zdravljenja je pokazala, da se je ugodno odzvalo na zdravljenje skupno 50 % oseb v skupini s standardnimi odmerki in 46 % oseb v skupini s polnilnimi odmerki. Razlike niso bile statistično značilne. Mediana časa do prenehanja vročine je bila v skupinama s standardnimi odmerki in polnimi odmerki podobna (6 oziroma 5 dni). Dvanajst tednov po prvem odmerku zdravila AmBisome liposomal je bilo preživetje 72 % v skupini s standardnimi odmerki in 59 % v skupini s polnilnimi odmerki; razlika ni bila statistično značilna.

Invazivna kandidoza: V randomizirani, dvojno slepi, mednarodni študiji enakovrednosti zdravila AmBisome liposomal (3 mg/kg/dan) in mikafungina (100 mg/dan [telesna masa > 40 kg] ali 2 mg/kg/dan [telesna masa ≤ 40 kg]) kot zdravil prvega izbora pri zdravljenju kandidemije in invazivne kandidoze pri odraslih in otrocih je bilo zdravilo AmBisome liposomal (3 mg/kg/dan) enako učinkovito kot mikafungin. Mediana trajanja zdravljenja z zdravilom AmBisome liposomal in mikafunginom je bila 15 dni. Delež celotnega ugodnega odziva na zdravljenje je znašal 89,5 % (170/190) v skupini z zdravilom AmBisome liposomal in 89,6 % (181/202) v skupini z mikafunginom (analiza po protokolu). Pediatrična podštudija, ki je vključevala bolnike od rojstva, vključno z nedonošenčki, je pokazala odziv pri večjem številu bolnikov vseh starostnih skupin, ki so prejeli zdravilo AmBisome liposomal, razen pri nedonošenčkih. Celokupni delež ugodnega odziva je znašal 88,1 % (37/42) pri zdravilu AmBisome liposomal in 85,4 % (35/41) pri mikafunginu (analiza po protokolu).

Invazivna mukormikoza (zigomikoza): Ne obstajajo velika, randomizirana klinična preskušanja pri mukormikozi. V pilotni študiji, ki je vključevala 20 bolnikov, so primerjali samo zdravilo AmBisome liposomal proti zdravilu AmBisome liposomal skupaj z deferasiroksom. V skupini, ki je prejela samo zdravilo AmBisome liposomal (srednji odmerek 8 mg/kg/dan), je bil celokupni uspeh (preživel, klinično stabilni, z radiografskim izboljšanjem) po 30 dnevih 6/9 (67 %) in 90 dnevih 5/9 (56 %) v skupini, ki je prejela zdravilo AmBisome liposomal skupaj z deferasiroksom pa 2/11 (18 %) po 30 in 90 dnevih. Retrospektivna študija za obdobje 15 let je vključevala 59 hematoloških bolnikov z dokazano ali verjetno mukormikozo. Zdravljenje je bilo uspešno pri 18 bolnikih (37 %): na zdravljenje se je odzvalo 9 od 39 bolnikov (23 %), ki so prejeli konvencionalni amfotericin B in 7 od 12 bolnikov (58%), ki so prejeli zdravilo AmBisome liposomal.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

V farmakokinetični študiji zdravila AmBisome liposomal so zdravili bolnike obolele za rakom s povišano temperaturo in nevtropenijo ter bolnike s presajenim kostnim mozgom. Bolniki so prejeli zdravilo AmBisome liposomal v obdobju 3 do 20 dni v obliki 1 h trajajoče infuzije v odmerkih 1,0 do 7,5 mg/kg telesne mase na dan. V študiji so določali celokupno koncentracijo amfotericina B.

Po infundiranju doseže zdravilo AmBisome liposomal v plazmi značilno višje maksimalne koncentracije amfotericina B in večjo površino pod krivuljo kot po dajanju običajnega amfotericina B.

Po prvem odmerku so izmerili naslednje farmakokinetične vrednosti:

C_{max}	= 7,3 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 3,8$) do 83,7 $\mu\text{g/ml}$ ($\pm 43,0$)
$T_{1/2}$	= 6,4 h ($\pm 2,1$) do 10,7 h ($\pm 6,4$)
AUC_{0-24}	= 27 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (± 14) do 555 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ (± 311)
Očistek (Cl)	= 0,00306 ml/s/kg ($\pm 0,00167$) do 0,01417 ml/s/kg ($\pm 0,01222$)
Volumen porazdelitve (V_{ss})	= 0,10 l/kg ($\pm 0,07$) do 0,44 l/kg ($\pm 0,27$)

Minimalne ter maksimalne farmakokinetične vrednosti ne pripadajo vedno najnižjim oziroma najvišjim odmerkom.

Zdravilo AmBisome liposomal hitro doseže stanje ravnotežja (znotraj 4 dni). Farmakokinetika zdravila AmBisome liposomal je po prvem odmerku nelinearna (plazemska koncentracija narašča več kot sorazmerno z višanjem odmerka). Nelinearnost je verjetno posledica nasičenja retikuloendotelija in s tem zmanjšane očistka zdravila AmBisome liposomal. Po večkratnem odmerjanju od 1 do 7,5 mg/kg/dan se zdravilo AmBisome liposomal ne nabira v plazmi. Razlika med volumnom porazdelitve po prvem odmerku ter volumnom porazdelitve v ravnotežnem stanju nakazuje obsežno porazdelitev zdravila AmBisome liposomal v tkivih.

Presnova

Razpolovni čas zdravila AmBisome liposomal po večkratnem odmerjanju ($t_{1/2\beta}$) je 7 h. Presnovne poti amfotericina B in zdravila AmBisome liposomal niso znane.

Izločanje

Izločanja zdravila AmBisome liposomal niso proučevali. Zaradi velikosti liposomov ni glomerulne filtracije oziroma eliminacije zdravila AmBisome liposomal preko ledvic. Celice distalnih tubulov so tako zaščitene pred nefrotoksičnimi vplivi amfotericina B.

Ledvična okvara

Vplivov oslabiljene ledvične funkcije na farmakokinetične lastnosti zdravila AmBisome liposomal niso proučevali. S pomočjo obstoječih podatkov lahko sklepamo, da pri dializnih bolnikih odmerkov zdravila AmBisome liposomal ni potrebno prilagajati; dajanja zdravila med samo dializo ne priporočamo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije subkronične toksičnosti na psih (1 mesec), kuncih (1 mesec) ter podganah (3 mesece) z enakimi, pri nekaterih vrstah tudi nekoliko nižjimi, odmerki od terapevtskih odmerkov 1 do 3 mg/kg/dan, so pokazale, da sta tarčna organa toksičnosti zdravila AmBisome liposomal, tako kot pri amfotericinu B, jetra in ledvice.

Zdravilo AmBisome liposomal ni bilo mutageno v bakterijskih in sesalskih celicah.

Študij kancerogenosti z zdravilom AmBisome liposomal niso opravili.

Pri podganah niso opazili neželenih učinkov na reproduktivnih organih samčkov in samičk.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

- hidrogeniran sojin fosfatidilholin
- holesterol
- distearoilfosfatidil glicerol
- alfa tokoferol
- saharoza
- dinatrijev sukcinat heksahidrat
- natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) E524
- klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) E507.

6.2 Inkompatibilnosti

AmBisome liposomal je inkompatibilen s fiziološko raztopino. Ne smemo ga mešati z drugimi zdravili ali raztopinami elektrolitov.

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Koncentrat je po rekonstituciji z vodo za injekcije kemijsko in fizikalno stabilen v stekleni viali do 24 ur pri temperaturi do 25 °C oziroma v polipropilenski injekcijski brizgi do 7 dni v hladilniku, pri temperaturi med 2 °C in 8 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo takoj uporabiti. Če se ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik in čas do uporabe normalno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen če sta rekonstitucija in redčenje potekali v nadzorovanih in validiranih aseptičnih razmerah.

Pripravek razredčen s 5% (50 mg/ml), 10% (100 mg/ml) ali 20% (200 mg/ml) raztopino glukoze ostane kemijsko in fizikalno stabilen:

- s **5% raztopino glukoze** (pri redčitvi 1:2 in 1:8) do 24 h pri temperaturi 25 ± 2 °C oziroma do 7 dni v hladilniku, pri temperaturi 2 °C do 8 °C;
- z **10% ali 20% raztopino glukoze** (pri redčitvi 1:2 in 1:8) do 24 h pri temperaturi 25 ± 2 °C.

Razredčilo	Razredčenje	Koncentracija amfotericina B mg/mL	Najdaljše shranjevanje pri 2 - 8 °C	Najdaljše shranjevanje pri 25 ± 2 °C
5% glukoza (50 mg/ml)	1:2	2,0	7 dni	48 ur
	1:8	0,5	7 dni	48 ur
	1:20	0,2	4 dni	24 ur
10% glukoza (100 mg/ml)	1:2	2,0	48 ur	72 ur
20% glukoza (200 mg/ml)	1:2	2,0	48 ur	72 ur

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Viala zdravila AmBisome liposomal je enoodmeren vsebnik! Delno porabljenih pripravkov ne shranjujte!

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

20 ml viala iz prozornega stekla (steklo hidrolitske odpornosti tipa I). Gumijast zamašek je zaščiten z aluminijasto zaporko. Oba sta pokrita s plastično zaščitno zaporko, ki jo pred uporabo odstranimo.

V eni škatli je 10 20-mililitrskih vial in 10 5-mikrometrskih filtrov.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

PRED ZAČETKOM REKONSTITUCIJE NATANČNO PREBERITE TO POGLAVJE!

Zdravilo AmBisome liposomal NI zamenljivo z drugimi zdravili, ki vsebujejo amfotericin.

Za rekonstitucijo zdravila AmBisome liposomal morate uporabiti sterilno vodo za injekcije (brez dodanega bakteriostatika) in razredčiti samo z raztopino glukoze (50, 100 ali 200 mg/ml).

Uporaba drugih topil ali prisotnost bakteriostatikov (npr. benzilnega alkohola) lahko povzroči precipitacijo zdravila AmBisome liposomal. Pripravkov, v katerih je prišlo do precipitacije, ne uporabljajte! Disperzija zdravila AmBisome liposomal, v kateri je prišlo do precipitacije, postane neprozorna/motna.

Zdravilo AmBisome liposomal ni združljivo s fiziološko raztopino in ga ne smete rekonstituirati ali redčiti s fiziološko raztopino oziroma dajati preko intravenske linije, ki ste jo pred tem uporabili za infuzijo fiziološke raztopine, razen, če jo prej sperete z raztopino glukoze (50, 100 ali 200 mg/ml). Če to ni izvedljivo, je treba zdravilo AmBisome liposomal dati ločeno preko druge infuzijske linije.

NE mešajte zdravila AmBisome liposomal z drugimi zdravili ali elektroliti.

Zdravilo AmBisome liposomal in materiali, ki so predpisani za rekonstitucijo in redčenje zdravila, ne vsebujejo konzervansov ali bakteriostatikov, zato morate pri vsakem ravnanju s tem zdravilom strogo upoštevati aseptične delovne pogoje.

Viale zdravila AmBisome liposomal vsebujejo po 50 mg amfotericina B in se jih pripravi na naslednji način:

1. V vialo zdravila AmBisome liposomal dodajte 12 ml sterilne vode za injekcije, da dobite pripravek, ki vsebuje 4 mg/ml amfotericina.
2. TAKOJ po dodatku vode VIALO MOČNO STRESAJTE 30 sekund, da se zdravilo AmBisome liposomal popolnoma raztopi. Po rekonstituciji je koncentrat prozorne, rumene barve. Vidno preglejte vialo za morebitno prisotnost delcev in stresajte tako dolgo, da se popolnoma raztopi. Ne uporabite, če je vidna oborina tujih delcev.
3. Izračunajte količino rekonstituiranega zdravila AmBisome liposomal (4 mg/ml), ki ga boste razredčili naprej (glejte spodnjo tabelo).
4. Disperzijo za infundiranje dobite tako, da razredčite rekonstituirano zdravilo AmBisome liposomal z enim (1) do devetnajstimi (19) volumenskimi deli raztopine ali infuzije glukoze (50, 100 ali 200 mg/ml), da boste dobili končno koncentracijo v priporočenem območju 2,00 mg/ml do 0,20 mg/ml amfotericina v obliki zdravila AmBisome liposomal (glejte spodnjo tabelo).

5. Izračunano količino rekonstituiranega zdravila AmBisome liposomal odvzemite s sterilno brizgo. Pripravek zdravila AmBisome liposomal preko priloženega 5-mikrometrskega filtra vbrizgajte v sterilno steklenico, v kateri je ustrezna količina raztopine glukoze (50, 100 ali 200 mg/ml) za infundiranje.

Za intravensko infundiranje zdravila AmBisome liposomal lahko uporabite infuzijske instrumente s filtrom, vendar pa povprečni premer por na filtru ne sme biti manjši od 1,0 mikrometra.

Primer priprave disperzije za infundiranje zdravila AmBisome liposomal v odmerku 3 mg/kg/dan v 50 mg/ml raztopini glukoze za infundiranje.

Masa (kg)	Število vial	Količina zdravila AmBisome liposomal (mg), ki ga je treba odvzeti za nadaljnjo razredčitev	Volumen rekonstituirane ga zdravila AmBisome liposomal (ml)*	Da pripravite koncentracijo 0,2 mg/ml (1:20 redčenje)		Da pripravite koncentracijo 2,0 mg/ml (1:2 redčenje)	
				Volumen potrebne 50 mg/ml glukoze (ml)	Celoten volumen (ml; zdravilo AmBisome liposomal plus 50 mg/ml glukoze)	Volumen potrebne 50 mg/ml glukoze (ml)	Celoten volumen (ml; zdravilo AmBisome liposomal plus 50 mg/ml glukoze)
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

* Vsaka viala zdravila AmBisome liposomal je rekonstituirana z 12 ml vode za injekcije, da nastane koncentracija amfotericina B 4 mg/ml.

Po rekonstituciji nastane prozorna rumena disperzija, pripravljena za intravensko infundiranje.

Ne shranjujte delno porabljenih vial za nadaljnjo uporabo.

Neporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/00/00160/002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 02.06.2000

Datum zadnjega podaljšanja: 09.12.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.3.2024