

Tento dokument je odbornou informací k léčivému přípravku, který je předmětem specifického léčebného programu. Odborná informace byla předložena žadatelem o specifický léčebný program. Nejedná se o dokument schválený Státním ústavem pro kontrolu léčiv.

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AmBisome Liposomal Amphotericin B 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní disperzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje jako léčivou látku 50 mg amfotericinu B (50 000 jednotek) enkapsulovaného v lipozomech. Po rekonstituci koncentrát obsahuje 4 mg/ml amfotericinu B.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna lahvička obsahuje 213 mg hydrogenovaného sójového fosfatidylcholinu a 900 mg sacharosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní disperzi.

Sterilní, žlutý lyofilizát ve formě koláče nebo prášku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek AmBisome je indikován u dospělých pacientů a dětí ve věku od 1 měsíce do 18 let:

- K léčbě *systémových mykotických infekcí* způsobených organismy citlivými na toto antiinfektivum, jako jsou kryptokokóza, severoamerická blastomykóza, diseminovaná kandidóza, kokcidioidomykóza, aspergilóza, histoplazmóza, mukormykóza a k léčbě některých případů americké mukokutánní leishmaniózy.
- K léčbě *horečky neznámého původu (fever of unknown origin, FUO)* u neutropenických pacientů. V této souvislosti je FUO definována jako přetrvávající horečka, která nereaguje na alespoň 96 hodin trvající antibiotickou léčbu; je vysoce indikativní pro systémovou mykotickou infekci u této skupiny pacientů. Před zahájením léčby přípravkem AmBisome mají být také, pokud možno, vyloučeny běžné virové, parazitární nebo mykobakteriální infekce jako příčiny pozorované FUO.
- K primární léčbě *viscerální leishmaniózy* u imunokompetentních dospělých a pediatrických pacientů. U imunokompromitovaných pacientů (např. HIV pozitivní pacienti) je přípravek AmBisome rovněž indikován jako primární léčba viscerální leishmaniózy.

Tento léčivý přípravek se nemá používat k léčbě běžných klinicky inaparentních forem mykotických onemocnění, u kterých jsou pouze pozitivní kožní a sérologická vyšetření.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dospělí

Dávkování amfotericinu B v přípravku AmBisome musí být přizpůsobeno specifickým požadavkům každého pacienta.

- U systémových mykotických infekcí se léčba obvykle zahajuje denní dávkou 1,0 mg/kg tělesné hmotnosti a podle potřeby se postupně zvyšuje na dávku 3,0 mg/kg. Typicky se podává celková dávka 1,0 – 3,0 g amfotericinu B v přípravku AmBisome po dobu 3-4 týdnů.
Mukormykóza: Zahajte léčbu dávkou 5 mg/kg tělesné hmotnosti, podávanou denně. Trvání léčby se určuje u každého pacienta individuálně. V klinické praxi léčba běžně trvá až 56 dní, u hlubokých infekcí nebo v případech prodloužené chemoterapie nebo neutropenie může být vyžadována delší doba léčby.
Ačkoliv v klinických hodnoceních i klinické praxi byly používány dávky vyšší než 5 mg/kg, údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku AmBisome v těchto vyšších dávkách u léčby mukormykózy jsou omezené. Proto se má u každého pacienta zvážit individuální poměr přínosů a rizik, aby se zjistilo, zda potenciální přínosy léčby převažují známé zvýšené riziko toxicity při vyšších dávkách přípravku AmBisome (viz bod 4.4).
- U horečky neznámého původu u pacientů s neutropenií má být léčba zahájena dávkou 1,0 mg/kg/den; dávka může být zvýšena na 3 mg/kg/den, pokud je to indikováno.
- Viscerální leishmanióza: při léčbě viscerální leishmaniózy může být podána dávka 1,0 až 1,5 mg/kg/den po dobu 21 dnů nebo alternativně dávka 3,0 mg/kg/den po dobu 10 dnů. U imunokompromitovaných pacientů (např. HIV pozitivní pacienti) může být podána dávka 1,0 až 1,5 mg/kg/den po dobu 21 dnů. Vzhledem k riziku relapsu může být nezbytná udržovací nebo reindukční léčba.

Pediatrická populace

Přípravkem AmBisome byly úspěšně léčeny systémové mykózy a horečka neznámého původu u pediatrických pacientů, aniž by byly hlášeny neobvyklé nežádoucí účinky. Byla provedena klinická hodnocení s přípravkem AmBisome u pediatrických pacientů od jednoho měsíce do 18 let věku. Dávkování se má vypočítat na stejném základě podle tělesné hmotnosti jako u dospělých. Nejsou k dispozici dostatečné údaje o účinnosti a bezpečnosti u dětí mladších jednoho měsíce.

Starší populace

Není nutná žádná úprava dávky ani frekvence podání.

Porucha funkce ledvin

Přípravek AmBisome byl v rámci klinických hodnocení podáván pacientům s již existující poruchou funkce ledvin v dávkách 1-5 mg/kg/den a nebyly nutné žádné úpravy dávky ani frekvence podání (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Nejsou dostupné žádné údaje, na jejichž základě by bylo možné stanovit doporučenou dávku u pacientů s poruchou funkce jater. Viz bod *Zvláštní upozornění a opatření pro použití* (bod 4.4).

Způsob podání

Testovací dávka (1 mg) má být podávána pomalu po dobu až 10 minut a pacient by měl být poté pečlivě monitorován po dobu 30 minut.

Přípravek AmBisome se podává jako intravenózní infuze trvající 30-60 minut. Dávky vyšší než 5 mg/kg/den je doporučeno podávat intravenózní infuzí trvající 2 hodiny (viz bod 4.4). Doporučená koncentrace pro intravenózní infuzi je od 0,20 mg/ml do 2,00 mg/ml amfotericinu B v přípravku AmBisome (viz bod 6.6).

Pokyny pro rekonstituci a nařazení tohoto léčivého přípravku před jeho podáním jsou uvedeny v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1, pokud podle názoru lékaře není stav vyžadující léčbu život ohrožující a není jiná možnost než léčba přípravkem AmBisome.

Přípravek AmBisome obsahuje sójový olej. Pokud jste alergický(á) na arašidy nebo sóju, nepoužívejte tento léčivý přípravek.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Anafylaxe a anafylaktoidní reakce

V souvislosti s infuzí přípravku AmBisome byly hlášeny anafylaktické a anafylaktoidní reakce. K detekci idiosynkratických anafylaktických reakcí a minimalizaci dávky podané v případě výskytu reakce je nutno nejprve podat testovací dávku. Pokud se objeví závažná anafylaktická nebo anafylaktoidní reakce, je nutno infuzi okamžitě přerušit a pacientovi už žádnou další infuzi přípravku AmBisome nepodávat.

Reakce související s infuzí

Během podávání léčivých přípravků obsahujících amfotericin B, včetně přípravku AmBisome, se mohou vyskytnout další závažné reakce související s infuzí (viz bod 4.8). Ačkoliv reakce související s infuzí většinou nejsou závažné, mají být u pacientů léčených přípravkem AmBisome zvážena opatření k prevenci nebo léčbě těchto reakcí. Jako úspěšná opatření k jejich prevenci a léčbě se ukázaly pomalejší rychlost infuze (více než 2 hodiny) nebo podání obvyklých dávek difenhydraminu, paracetamolu, pethidinu a/nebo hydrokortisonu.

Renální účinky

Ukázalo se, že přípravek AmBisome je významně méně toxický než konvenční amfotericin B, zejména s ohledem na nefrotoxicitu. Nicméně stále se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, včetně renálních.

V klinických hodnoceních, která porovnávala přípravek AmBisome v denní dávce 3 mg/kg s jeho vyššími dávkami (5, 6 nebo 10 mg/kg denně) se zjistilo, že míry výskytu zvýšené hladiny kreatininu v séru, hypokalémie a hypomagnezémie byly výrazně vyšší ve skupinách s vysokými dávkami.

Pravidelně má být prováděno laboratorní vyšetření hladiny elektrolytů v séru, zejména pak draslíku a hořčíku, stejně jako ukazatelů renálních a jaterních funkcí a krvetvorby. Vzhledem k riziku vzniku hypokalémie během podávání přípravku AmBisome, může být vyžadována vhodná suplementace draslíku. Pokud dojde ke klinicky významnému snížení renálních funkcí nebo ke zhoršení ostatních parametrů, má se zvážit snížení dávky, přerušeni léčby nebo její trvalé ukončení. Byly hlášeny případy hyperkalémie (některé z nich vedly k arytmiím a srdeční zástavě). Většina z nich se vyskytla u pacientů s poruchou funkce ledvin a v některých případech po suplementaci draslíku u pacientů s předchozí hypokalémií. Z těchto důvodů mají být před léčbou a během léčby prováděna pravidelná vyšetření ukazatelů renálních funkcí a hladiny draslíku. Zvláště důležitá jsou tato vyšetření u pacientů s již existujícím onemocněním ledvin, kteří již prodělali selhání ledvin, nebo u pacientů současně užívajících nefrotoxická léčiva (viz bod 4.5).

Plicní účinky

U pacientů, kterým byl podáván amfotericin B (v komplexu s deoxycholátem sodným) během transfuze leukocytů nebo krátce po jejím skončení, byla hlášena akutní plicní toxicita. Doporučuje se, aby infuze byly podávány samostatně s co největším možným časovým odstupem a mají být monitorovány plicní funkce.

Pacienti s diabetem mellitem

Je potřeba vzít na vědomí, že jedna injekční lahvička přípravku AmBisome obsahuje přibližně 900 mg sacharosy.

Dialyzovaní pacienti

Údaje naznačují, že u pacientů podstupujících hemodialýzu nebo filtrační procedury není nutná žádná úprava dávky, nicméně během procedury je třeba se vyhnout podávání přípravku AmBisome.

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné specifické studie interakcí s přípravkem AmBisome. Nicméně je známo, že následující léčiva interagují s amfotericinem B a mohou tedy interagovat i s přípravkem AmBisome:

Nefrotoxické léčivé přípravky

Souběžné podávání přípravku AmBisome s ostatními nefrotoxickými léčivými přípravky (např. cyklosporin, aminoglykosidy a pentamidin) může u některých pacientů zvýšit potenciál polékové nefrotoxicity. Nicméně u pacientů léčených souběžně cyklosporinem a/nebo aminoglykosidy byl přípravek AmBisome spojen s významně nižší nefrotoxicitou v porovnání s amfotericinem B.

U pacientů léčených současně přípravkem AmBisome a jakýmkoliv nefrotoxickým lékem je doporučen pravidelný monitoring renálních funkcí.

Kortikosteroidy, kortikotropin (ACTH) a diuretika

Současné podávání kortikosteroidů, ACTH a diuretik (kličkových a thiazidových) může zesilovat hypokalémii.

Digitalisové glykosidy

Hypokalémie indukovaná přípravkem AmBisome může zesilovat digitalisovou toxicitu.

Svalová relaxancia

Hypokalémie indukovaná přípravkem AmBisome může zesilovat kurareformní účinek svalových relaxancií (např. tubokurarin).

Antimykotika

Současné podávání s flucytosinem může zvýšit toxicitu flucytosinu způsobenou možným zvýšením jeho vychytávání buňkami a/nebo narušením jeho vylučování ledvinami.

Antineoplastické přípravky

Současné podávání antineoplastických léčiv může zvyšovat potenciál pro renální toxicitu, bronchospasmus a hypotenzi. Současné podání antineoplastických přípravků vyžaduje opatrnost.

Transfúze leukocytů

U pacientů, kterým byl podáván amfotericin B (v komplexu s deoxycholátem sodným) během transfúze leukocytů nebo krátce po jejím skončení, byla hlášena akutní plicní toxicita. Doporučuje se, aby tyto infuze byly podávány samostatně s co největším možným časovým odstupem a mají být monitorovány plicní funkce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

Studie teratogenity u potkanů a králíků dospěly k závěru, že přípravek AmBisome nemá u těchto druhů žádný teratogenní potenciál.

Těhotenství

Bezpečnost přípravku AmBisome u těhotných žen nebyla stanovena. Podání přípravku AmBisome v těhotenství je možné pouze v případě, že přínosy léčby převyšují potenciální rizika pro matku a plod.

Konvenční amfotericin B byl s úspěchem použit k léčbě systémových mykotických infekcí u těhotných žen bez zřejmého účinku na plod, ale byl hlášen jen malý počet případů, aby mohly být vyvozeny jakékoliv závěry o bezpečnosti přípravku AmBisome v těhotenství.

Kojení

Není známo, zda přípravek AmBisome přechází do mateřského mléka. Je třeba učinit rozhodnutí, zda pokračovat v kojení během léčby přípravkem AmBisome s přihlédnutím k potenciálnímu riziku pro dítě a přínosům kojení pro dítě a k přínosům léčby přípravkem AmBisome pro matku.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie o vlivu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Některé z níže uvedených nežádoucích účinků přípravku AmBisome mohou mít vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny pro přípravek AmBisome během klinických hodnocení a postmarketingového sledování. Frekvence je založena na analýze dat ze sdružených klinických hodnocení s 688 pacienty léčenými přípravkem AmBisome, četnost nežádoucích účinků z postmarketingového použití není známa. Nežádoucí účinky jsou uvedené níže dle tříd orgánových systémů podle MedDRA a jsou seřazeny podle četnosti.

Četnost je definována následovně:

| | |
|--------------|----------------------------------|
| velmi časté | ($\geq 1/10$) |
| časté | ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) |
| méně časté | ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$) |
| velmi vzácné | ($< 1/10\ 000$) |
| není známo | (z dostupných údajů nelze určit) |

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Poruchy krve a lymfatického systému

Méně časté: trombocytopenie

Není známo: anémie

Poruchy imunitního systému

Méně časté: anafylaktoidní reakce

Není známo: anafylaktické reakce, hypersenzitivita

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: hypokalémie

Časté: hyponatrémie, hypokalcémie, hypomagnezémie, hyperglykémie, hyperkalémie

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy

Méně časté: křeče

Srdeční poruchy

Časté: tachykardie

Není známo: srdeční zástava, arytmie

Cévní poruchy

Časté: hypotenze, vazodilatace, návaly horka

Poruchy dýchacího systému, hrudníku a mediastina

Časté: dušnost

Méně časté: bronchospasmus

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nevolnost, zvracení

Časté: průjem, bolest břicha

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: abnormální jaterní testy, hyperbilirubinémie, zvýšená hladina alkalické fosfatázy

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: vyrážka

Není známo: angioneurotický edém

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: bolest zad

Není známo: rhabdomyolýza (spojená s hypokalémií), muskuloskeletální bolest (popisovaná jako artralgie nebo bolest kostí)

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: zvýšená hladina kreatininu, zvýšená hladina urey v krvi

Není známo: renální selhání, renální insuficience

Celkové poruchy a reakce v místě podání

Velmi časté: zimnice, horečka

Časté: bolest na hrudi

Méně časté: flebitida

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Nejčastější reakce související s infuzí očekávané během podání přípravku AmBisome jsou horečka a zimnice. Méně časté reakce související s infuzí se mohou projevit jedním nebo i více z následujících příznaků: pocit tísně nebo bolest na hrudi, dušnost, bronchospasmus, návaly horka, tachykardie,

hypotenze a muskuloskeletální bolest (popisovaná jako artralgie, bolest zad nebo bolest kostí). Příznaky se rychle upraví po zastavení infuze a nemusí se objevit při každém dalším podání nebo při snížené rychlosti infuze (trvajících déle než 2 hodiny). Reakcím souvisejícím s infuzí je možné předejít podáním premedikace. Závažné reakce související s infuzí však mohou vyžadovat trvalé ukončení léčby přípravkem AmBisome (viz bod 4.4)

Ve dvou dvojitě zaslepených, komparativních klinických studiích byla incidence reakcí souvisejících s infuzí u pacientů léčených přípravkem AmBisome významně nižší, než u pacientů léčených konvenčním amfotericinem B nebo lipidovým komplexem amfotericinu B.

Podle sdružených dat z randomizovaných, kontrolovaných klinických studií, která porovnávala přípravek AmBisome s konvenčním amfotericinem B u více než 1 000 pacientů, byly hlášené nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem AmBisome významně méně závažné a méně časté, než u pacientů léčených konvenčním amfotericinem B.

Renální účinky

Určitý stupeň nefrotoxicity se vyskytuje u většiny pacientů léčených konvenčním amfotericinem B podávaným intravenózně. Ve dvou dvojitě zaslepených klinických studiích byla incidence nefrotoxicity u léčby přípravkem AmBisome (měřeno jako více než dvojnásobné zvýšení sérové hladiny kreatininu oproti výchozímu stavu) přibližně poloviční v porovnání s konvenčním amfotericinem B nebo s lipidovým komplexem amfotericinu B.

Interference s chemickou analýzou fosforu

U pacientů léčených přípravkem AmBisome může dojít k falešnému zvýšení sérového fosfátu, pokud jsou vzorky analyzovány pomocí testu PHOSm (používané např. v analyzátoch Beckman Coulter, včetně Synchron LX20). Tento test je určen ke kvantitativnímu stanovení anorganických fosfátů ve vzorcích lidského séra, plazmy nebo moči.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

Email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Toxicita přípravku AmBisome v případě akutního předávkování nebyla stanovena. Pokud mohlo dojít k předávkování, okamžitě zastavte podávání léku. Pečlivě monitorujte klinický stav, včetně renálních a jaterních funkcí, hladiny elektrolytů v séru a krevní obraz. Hemodialýza ani peritoneální dialýza nemá zřejmě na eliminaci přípravku AmBisome vliv.

Speciální populace (včetně pediatrické populace)

Nejsou dostupné žádné další údaje pro speciální populace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci; ATC kód: J02AA01.

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Amfotericin B je makrocyclické, polyenové, antimykotické antibiotikum, produkované *Streptomyces nodosus*.

Lipozomy jsou uzavřené, sférické vezikuly tvořené různými amfifilními látkami, jako jsou fosfolipidy. Ty se ve vodních roztocích uspořádávají do dvojvrstevné membrány.

Lipofilní část amfotericinu umožňuje integraci molekuly do lipidové dvojvrstvy lipozomů.

Amfotericin B je fungistatický nebo fungicidní, v závislosti na dosažené koncentraci v tělních tekutinách a na citlivosti plísň. Předpokládá se, že účinek je dán vazbou léčiva na steroly přítomné v buněčné membráně plísň, která způsobí změnu její propustnosti a únik různých malých molekul z buňky. Buněčné membrány savců také obsahují steroly, což nasvědčuje, že poškození lidských buněk a buněk plísň amfotericinem B může být podmíněno stejným mechanismem.

Mikrobiologie

Amfotericin B, antimykotická složka přípravku AmBisome, vykazuje vysokou účinnost in vitro proti mnoha druhům plísni a kvasinek. Většina kmenů *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* a *Aspergillus fumigatus* je in vitro inhibována koncentracemi amfotericinu B v rozmezí 0,03 až 1,0 µg/ml. Amfotericin B má minimální nebo žádný účinek na bakterie a viry.

Přípravek AmBisome se ukázal být účinný na zvířecích modelech viscerální leishmaniózy (způsobené *Leishmania infantum* a *Leishmania donovani*). U myši infikovaných *Leishmania infantum* a léčených přípravkem AmBisome v dávce 3 mg/kg ve 3-7 dávkách, všechny dávkovací režimy přípravku AmBisome vyléčily myši rychleji než stiboglukonát sodný a nebyla pozorována žádná toxicita. U myši infikovaných *Leishmania donovani* byl přípravek AmBisome >5krát účinnější a >25krát méně toxický než amfotericin B.

Pediatrická populace

Farmakodynamický profil přípravku AmBisome u pediatrických pacientů je konzistentní s profilem popsáním u dospělých pacientů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil přípravku AmBisome byl určen na základě celkové koncentrace amfotericinu B v plazmě u onkologických pacientů s febrilní neutropenií a u pacientů po transplantaci kostní dřeně, kterým byly podávány jednu hodinu trvající infuze přípravku AmBisome v dávce od 1,0 do 7,5 mg/kg/den po dobu 3 až 20 dnů. Přípravek AmBisome má významně odlišný farmakokinetický profil od profilu konvenčního amfotericinu B uváděného v literatuře, s vyššími plazmatickými koncentracemi amfotericinu B (C_{max}) a zvýšenou expozicí (AUC_{0-24}) po podání přípravku AmBisome než konvenčního amfotericinu B.

Po podání první a poslední dávky se farmakokinetické parametry přípravku AmBisome (průměr ± standardní odchylka) pohybovaly v rozmezí od:

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

Minimální a maximální farmakokinetické hodnoty nemusí nutně souviset s nejnižšími, respektive nejvyššími dávkami. Ustáleného stavu po podání přípravku AmBisome bylo dosaženo rychle (obvykle během 4 dnů podávání přípravku).

Absorpce

Farmakokinetika přípravku AmBisome je po podání první dávky nelineární, a proto je koncentrace přípravku AmBisome v séru vyšší, než odpovídá zvýšení dávky.

Předpokládá se, že tato neproporcionální odpověď je způsobena saturací retikuloendoteliálního clearance přípravku AmBisome. Po opakovaných podání přípravku v dávkách od 1,0 do 7,5 mg/kg/den nebyla pozorována jeho významná kumulace v krevní plazmě.

Distribuce

Distribuční objem první den po podání a po dosažení ustáleného stavu naznačuje, že je přípravek AmBisome silně distribuován do tkání.

Eliminace

Po opakovaném podání přípravku AmBisome byl konečný poločas eliminace ($t_{1/2\beta}$) přípravku AmBisome přibližně 7 hodin.

Exkrece přípravku AmBisome nebyla zkoumána. Není známo, jakými cestami jsou amfotericin B a přípravek AmBisome metabolizovány.

Vzhledem k velikosti lipozomů nedochází ke glomerulární filtraci ani renální eliminaci přípravku AmBisome, čímž nedochází k interakci amfotericinu B s buňkami distálních tubulů a je tak snížen potenciál pro nefrotoxicitu, která byla pozorována u konvenčního amfotericinu B.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce ledvin

Nebyla provedena žádná formální hodnocení vlivu poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku přípravku AmBisome. Data naznačují, že u pacientů podstupujících hemodialýzu nebo jiné filtrační procedury není nutná úprava dávky, nicméně přípravek AmBisome se během těchto procedur nemá podávat.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity opakovaných dávek u psů (1 měsíc), králíků (1 měsíc) a potkanů (3 měsíce) s dávkami rovnými nebo, u některých druhů, nižšími než jsou klinické terapeutické dávky od 1 do 3 mg/kg/den, byly toxicitou přípravku AmBiosme zasaženy játra a ledviny. Jde o známé cílové orgány toxicity amfotericinu B.

Přípravek AmBisome neměl v bakteriálních a savčích systémech mutagenní účinky.

Nebyly provedeny žádné studie karcinogenity pro přípravek AmBisome.

Nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky na reprodukční funkci samců a samic potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Fosfatidylcholin sójový hydrogenovaný

Cholesterol

Distearoylfosfatidylglycerol

Tokoferol-alfa

Sacharosa
Hexahydrát natrium-sukcinátu
Hydroxid sodný
Kyselina chlorovodíková

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Přípravek AmBisome je nekompatibilní s fyziologickým roztokem a nemá být mísen s jinými léčivými přípravky nebo elektrolyty.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřený přípravek

AmBisome Liposomal Amphotericin B 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní disperzi: 4 roky

Přípravek rekonstituovaný vodou pro injekci

Přípravek AmBisome má formu jednodávkového sterilního lyofilizátu bez konzervačních látek, z mikrobiologického hlediska má být proto přípravek po rekonstituci použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování před použitím přípravku jsou v odpovědnosti uživatele a obvykle by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2-8 °C, pokud rekonstituce a ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Pokud byly rekonstituce a ředění provedeny za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek, lze pro stanovení doby použitelnosti použít následující doby.

Chemická a fyzikální stabilita byla při uchování prokázána následovně:

Skleněné injekční lahvičky: 24 hodin při teplotě 25 ± 2 °C vystavené okolnímu světlu.

Skleněné injekční lahvičky: až 7 dnů při teplotě 2-8 °C.

Polypropylenové injekční stříkačky: až 7 dnů při teplotě 2-8 °C.

Chraňte před mrazem.

Přípravek rekonstituovaný vodou pro injekci a následně naředěný roztokem glukosy

Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána za následujících podmínek uchování s použitím infuze glukosy jako ředícího roztoku v PVC nebo polyolefinových infuzních vacích.

Tabulka č. 1: Stabilita přípravku po rekonstituci vodou pro injekci a následném naředění roztokem glukosy

| Ředící roztok | Ředění | Koncentrace amfotericinu B v mg/ml | Maximální doba uchování při teplotě 2-8 °C | Maximální doba uchování při teplotě 25 ± 2 °C |
|---------------|--------|------------------------------------|--|---|
| 5% glukosa | 1:2 | 2,0 | 7 dnů | 48 hodin |
| | 1:8 | 0,5 | 7 dnů | 48 hodin |
| | 1:20 | 0,2 | 4 dny | 24 hodin |
| 10% glukosa | 1:2 | 2,0 | 48 hodin | 72 hodin |
| 20% glukosa | 1:2 | 2,0 | 48 hodin | 72 hodin |

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

AmBisome Liposomal Amphotericin B 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní disperzi: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

NEUCHOVÁVEJTE částečně spotřebované injekční lahvičky pro další použití u pacientů.

Podmínky uchovávání rekonstituovaného léčivého přípravku jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek AmBisome je dodáván ve sterilních injekčních lahvičkách ze skla třídy I o objemu 15 ml, 20 ml nebo 30 ml. Uzávěr je tvořen pryžovou zátkou a hliníkovým těsněním opatřeným odnímatelným plastovým víčkem. Jednodávkové injekční lahvičky jsou baleny po deseti kusech s 10 filtry v jedné krabičce.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci použitého přípravku nebo odpadu z tohoto léčivého přípravku a pro zacházení s ním

PŘED ZAHÁJENÍM REKONSTITUCE SI PEČLIVĚ PŘEČTĚTE CELÝ TENTO BOD.

Přípravek AmBisome NENÍ zaměnitelný s jinými přípravky obsahujícími amfotericin.

Přípravek AmBisome musí být rekonstituován za použití sterilní vody pro injekci (bez bakteriostatické látky) a ředěn pouze roztokem glukosy (5%, 10% nebo 20%) pro infuzi.

Použití jiného než doporučeného roztoku nebo přítomnost bakteriostatické látky (např. benzylalkohol) v roztoku může způsobit precipitaci přípravku AmBisome.

Přípravek AmBisome NENÍ kompatibilní s fyziologickým roztokem, a proto nesmí být rekonstituován nebo ředěn fyziologickým roztokem, ani podáván intravenózní linkou dříve použitou k podání fyziologického roztoku, aniž by byla před tím propláchnuta roztokem glukosy (5%, 10% nebo 20%) pro infuzi. Pokud to není možné, musí být přípravek AmBisome podán samostatnou infuzní linkou.

Přípravek AmBisome NEMÍCHEJTE s jinými léčivými přípravky nebo elektrolyty.

Během veškeré manipulace musí být dodržovány aseptické podmínky, neboť přípravek AmBisome ani materiál určený k jeho rekonstituci a ředění, neobsahují žádné konzervační nebo bakteriostatické látky.

Léčivý přípravek AmBisome v injekční lahvičce obsahující 50 mg amfotericinu se připravuje následovně:

1. Přidejte 12 ml vody pro injekci do každé injekční lahvičky s přípravkem AmBisome, čímž získáte přípravek obsahující 4 mg/ml amfotericinu.
2. **IHNED** po přidání vody pro injekci **LAHVIČKU DŮKLADNĚ PROTŘEPEJTE** po dobu 30 sekund, až vznikne disperze přípravku AmBisome. Po rekonstituci je koncentrát průsvitnou žlutou disperzí. Zrakem zkontrolujte, zda injekční lahvička neobsahuje částice a v protřepávání pokračujte až do dosažení úplné disperze. Nepoužívejte, pokud je patrná precipitace cizích částic.
3. Vypočítejte množství rekonstituovaného (4 mg/ml) přípravku AmBisome, které bude dále naředěno (viz tabulka níže).
4. Infuzní roztok se získá naředěním rekonstituovaného přípravku AmBisome s jedním (1) až devatenácti (19) objemovými díly roztoku glukosy (5%, 10% nebo 20%) pro infuzi, přičemž konečná koncentrace bude v doporučeném rozmezí od 2,00 mg/ml do 0,20 mg/ml amfotericinu v přípravku AmBisome (viz tabulka níže).

5. Odeberte vypočítaný objem rekonstituovaného přípravku AmBisome do sterilní injekční stříkačky. Za použití přiloženého filtru s velikostí pórů 5 mikronů přeneste přípravek AmBisome do sterilní nádoby se správným množstvím roztoku glukosy (5%, 10% nebo 20%) pro infuzi.

K intravenózní infuzi přípravku AmBisome může být použit in-line membránový filtr. Průměrná velikost póru takového filtru ale nemá být menší než 1,0 mikron.

Příprava přípravku AmBisome pro infuzi

V tabulce níže je uveden příklad přípravy infuzní disperze přípravku AmBisome v dávce **3 mg/kg/den** v 5% roztoku glukosy pro infuzi. Je potřeba vzít na vědomí, že tato tabulka se vztahuje pouze pro dávku **3 mg/kg/den**, avšak pacientovi mohou být předepsány i jiné dávky než tato. Pokud byla pacientovi předepsána jiná dávka než **3 mg/kg/den**, je třeba provést příslušnou kalkulaci a tabulku nelze použít.

Tabulka č. 2: Příklad přípravy infuzní disperze přípravku AmBisome v dávce **3 mg/kg/den** v 5% roztoku glukosy pro infuzi

| Hmotnost pacienta (kg) | Počet injekčních lahviček potřebných k přípravě dávky* | Množství přípravku AmBisome potřebného pro pacienta, které má být odebráno pro další ředění (mg) | Objem rekonstituovaného přípravku AmBisome, které má být odebráno pro další ředění (ml)** | Pro přípravu finální koncentrace 0,2 mg/ml (ředění 1:20) | | Pro přípravu finální koncentrace 2,0 mg/ml (ředění 1:2) | |
|------------------------|--|--|---|--|--|---|--|
| | | | | Potřebný objem 5% glukosy (ml) | Celkový objem (ml; přípravek AmBisome plus 5% glukosa) | Potřebný objem 5% glukosy (ml) | Celkový objem (ml; přípravek AmBisome plus 5% glukosa) |
| 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 |

* K přípravě dávky pro pacienta nemusí být nutný celý obsah lahvičky (lahviček).

** Jedna injekční lahvička přípravku AmBisome (50 mg) je rekonstituována s 12 ml vody pro injekci, čímž se získá koncentrace amfotericinu B 4 mg/ml.

Pouze pro jednorázové použití. Zlikvidujte veškerý nepoužitý obsah.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpadní materiál musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
 Ida Business & Technology Park
 Carrigtohill
 Co Cork
 Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

PA 2322/001/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 13. prosince 1990

Datum posledního prodloužení registrace: 13. prosince 2005

10. DATUM REVIZE TEXTU

15.04.2024