

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amphocil, 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera: amfoterycyna B (*Amphotericinum B*) 50 mg (50 000 j.m.)

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. Postać farmaceutyczna

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Proszek koloru żółtego. Po rozpuszczeniu powstaje płyn żółtawy, przejrzysty i lekko opalizujący.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Leczenie pacjentów z rozsianą aspergilozą.
- Leczenie pacjentów z ciężkimi grzybicami układowymi i (lub) grzybicami głębokimi, jeśli:
 - a) są odporne na konwencjonalne leczenie przeciwgrzybicze,
 - b) nie można stosować konwencjonalnej amfoterycyny ze względu na zaburzoną czynność nerek.
- Leczenie empiryczne pacjentów z gorączką neutropeniczną i z podejrzeniem zakażeń grzybiczych.
- Leczenie leishmaniozy trzewnej.

Produkt leczniczy Amphocil nie jest przeznaczony do leczenia bezobjawowych zakażeń grzybiczych, rozpoznanych jedynie na podstawie testów skórnych lub badań serologicznych.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Tuż przed podaniem pierwszej dawki leczniczej zaleca się podanie dawki testującej; niewielką ilość leku (np. 20 ml roztworu 0,1 g/litr) należy podawać we wlewie kroplowym przez 10 minut i obserwować pacjenta przez kolejnych 30 minut.

Dawkowanie

Leczenie zazwyczaj należy rozpocząć od dobowej dawki wynoszącej 1,0 mg/kg masy ciała. Następnie w razie konieczności można ją zwiększać do zalecanej dawki 3 do 4 mg/kg masy ciała. W ciągu godziny należy podawać nie więcej niż 1 mg/kg masy ciała.

Sposób podawania

Amphocil podaje się w infuzji dożylniej z szybkością 1 do 2 mg/kg masy ciała/godz. Jeżeli u pacjenta wystąpi ostra reakcja na lek lub nietolerancja objętości leku, należy zmniejszyć szybkość podawania.

Średnia skumulowana dawka stosowana w badaniach klinicznych wynosiła 3,5 g, średni czas trwania leczenia wynosił 16 dni. Około 10% dotychczas leczonych pacjentów otrzymało dawkę 13,0 g produktu leczniczego Amphocil lub więcej przez okres od 27 do 409 dni.

Dzieci

Niewielka liczba dzieci była leczona produktem leczniczym Amphocil. Stosowano dawki dobowe (w przeliczeniu na kg mc.) podobne jak u dorosłych. Nie obserwowano nietypowych działań niepożądanych.

Pacjenci w podeszłym wieku

Produkt leczniczy Amphocil stosowano u ograniczonej liczby pacjentów w podeszłym wieku. Istniejące dane nie wskazują na konieczność specjalnego dawkowania lub zachowania szczególnej ostrożności u pacjentów w tej populacji.

4.3. Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Amphocil nie należy stosować u pacjentów z udokumentowaną nadwrażliwością na którykolwiek z jego składników, chyba że korzyści ze stosowania leku przewyższają ryzyko związane z wystąpieniem nadwrażliwości.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku leczenia pacjentów z cukrzycą należy zwrócić uwagę, iż każda fiolka produktu leczniczego Amphocil zawiera 950 mg laktozy, co odpowiada 45 mg glukozy, czyli ok. 0,04 jednostki chlebowej. Ilość ta może być wystarczająca, by u osób z pewnymi predyspozycjami wywołać nietolerancję laktozy.

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Podczas leczenia pacjentów dializowanych, produkt leczniczy Amphocil należy podawać pod koniec każdej dializy.

Należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy, zwłaszcza jonów potasu i magnezu.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie ma dowodów na to, by amfoterycyna B znajdująca się w produkcie Amphocil wchodziła w interakcje z innymi lekami, w tym z cyklosporyną. Zalecane jest jednak zachowanie ostrożności u pacjentów równocześnie leczonych lekami, o których wiadomo, że wchodzi w interakcje z konwencjonalną postacią amfoterycyny B, takimi jak: leki nefrotoksyczne (np. antybiotyki aminoglikozydowe, cisplatyna, pentamidyna, cyklosporyna i takrolimus), kortykosteroidy i hormon kortykotropowy (ACTH), mogące nasilać hipokaliemię, oraz glikozydy naparstnicy,

środki zwiatczające mięśnie poprzecznie prążkowane i leki przeciwartmyczne, których działanie może być nasilone w przypadku występowania hipokaliemii. Nie badano równoczesnego stosowania flucytozyny z produktem leczniczym Amphocil. Ponieważ istnieją doniesienia na temat synergicznego działania amfoterycyny B i flucytozyny, amfoterycyna B może nasilać toksyczność flucytozyny poprzez zwiększanie jej wychwytu przez komórki oraz zaburzenie wydalania przez nerki. Badania *in vitro* oraz doświadczenia *in vivo* na zwierzętach wykazały, że pomiędzy amfoteryciną B a imidazolami, hamującymi syntezę ergosterolu (np. ketokonazol, flukonazol), występuje antagonizm. Kliniczne znaczenie tych wyników nie jest jednak wyjaśnione.

4.6. Ciąża i laktacja

Ciąża

Konwencjonalną postać amfoterycyny B stosowano skutecznie u kobiet w ciąży z grzybicami układowymi i nie notowano objawów toksyczności u płodu. Pomimo to, dowody na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Amphocil w ciąży są niedostateczne. Z tego powodu zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Amphocil u kobiet w ciąży, chyba że przewidywane korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Laktacja

Brak danych dotyczących przenikania amfoterycyny B do pokarmu kobiecego. Należy zalecić zaprzestanie karmienia piersią podczas leczenia produktem leczniczym Amphocil.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8. Działania niepożądane

Doświadczenia kliniczne z produktem leczniczym Amphocil są jeszcze bardzo ograniczone. Nie umożliwiają one dokonania ostatecznej oceny częstości występowania i stopnia ciężkości działań niepożądanych. Nawet jeśli tymczasowe wyniki wskazują, że Amphocil tolerowany jest lepiej, aniżeli konwencjonalna postać amfoterycyny B, to jednak nie da się wykluczyć, że zasadniczo mogą występować takie same działania niepożądane.

Zaburzenia układu immunologicznego:

W trakcie stosowania infuzji produktu leczniczego Amphocil może dojść do wystąpienia przemijającej gorączki, wymiotów oraz dreszczy; w sporadycznych przypadkach występowały ciężkie reakcje rzekomoanafilaktyczne, skurcze oskrzeli, niedociśnienie tętnicze, tachykardia, obrzęk płuc, duszności, niedotlenienie narządów i tkanek, hiperwentylacja, a nawet wstrząs.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Zaburzenia czynności nerek występują często podczas stosowania konwencjonalnej postaci amfoterycyny B. Na początku leczenia niemal zawsze zmniejsza się szybkość przesączania kłębuszkowego (nawet o 40%). U większości pacjentów pozostaje ona przez cały okres leczenia zmniejszona. Dochodzi do wzrostu stężenia we krwi kreatyniny i mocznika - substancji występujących w moczu w prawidłowych warunkach. Niekiedy zaburzenia czynności nerek utrzymują się po zakończeniu leczenia. U ok. 20% pacjentów może dojść do hipokaliemii na skutek kwasicy nerkowej. Pod wpływem produktu leczniczego Amphocil obserwowano

sporadycznie przemijające pogorszenie czynności nerek, nie powodujące jednak konieczności leczenia. U pacjentów, u których podczas leczenia konwencjonalną postacią amfoterycyny B występowały zaburzenia czynności nerek, pod wpływem leczenia produktem leczniczym Amphocil następowała stabilizacja lub ustąpienie tych zaburzeń, nawet podczas stosowania w zwiększonych dawkach.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

W pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie w surowicy aktywności enzymów wątrobowych (aminotransferazy, fosfataza alkaliczna) lub ostre zaburzenia czynności wątroby.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Sporadycznie stwierdzano zmiany składu morfologicznego krwi (trombocytopenia, leukopenia, agranulocytoza, leukocytoza i eozynofilia). Często w wyniku stosowania konwencjonalnej postaci amfoterycyny B występuje niedokrwistość, a także hipokaliemia lub hipomagnezemia. Z reguły zmiany składu morfologicznego krwi po zakończeniu leczenia ustępują samoistnie.

Zaburzenia ucha i błędnika

W pojedynczych przypadkach w wyniku leczenia konwencjonalną postacią amfoterycyny B obserwowano utratę słuchu i szumy uszne.

Zaburzenia oka

W pojedynczych przypadkach w wyniku leczenia konwencjonalną postacią amfoterycyny B obserwowano zaburzenia wzroku i widzenie podwójne.

Zaburzenia serca

W sporadycznych przypadkach obserwowano podwyższenie lub obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, zaburzenia rytmu serca i zatrzymanie czynności serca.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W trakcie dożylnego stosowania leku mogą występować bóle w miejscu nakłucia oraz obrzęk i stwardnienie żył (z zakrzepowym zapaleniem żył włącznie).

Inne

W pojedynczych przypadkach może dochodzić do bólu głowy, bólów uogólnionych, w tym bólów kończyn, pleców i mięśni, nadciśnienia, biegunki i bólów brzucha.

Podczas infuzji produktu leczniczego Amphocil mogą niekiedy wystąpić silniejsze bóle pleców, szybko ustępujące po przerwaniu wlewu. Bólom pleców można zapobiec poprzez zmniejszenie szybkości wlewu (podawanie przez ponad 3 - 4 godziny). Jednak w razie ich wystąpienia skutecznym może być zastosowanie paracetamolu jako środka przeciwbólowego.

4.9. Przedawkowanie

W razie przedawkowania należy natychmiast przerwać podanie produktu leczniczego Amphocil i uważnie obserwować pacjenta. Ponieważ może dojść do zatrzymania czynności serca i krążenia, należy monitorować czynność serca, a ponadto czynność nerek, wątroby oraz parametry hematologiczne, stężenie elektrolitów w surowicy, a w razie konieczności zastosować leczenie objawowe.

Amphocil nie podlega dializie.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, antybiotyki.

Kod ATC: J 02 A A01

Amfoterycyna B jest makrocyklicznym antybiotykiem polienowym, o działaniu przeciwgrzybiczym. Jest wytwarzana przez *Streptomyces nodosus*. Amfoterycyna B wykazuje silne powinowactwo do ergosterolu - głównego sterolu zawartego w błonie komórkowej grzybów, a słabsze do cholesterolu - najważniejszego sterolu błony komórkowej ssaków. Związanie amfoterycyny B z ergosterolem uszkadza błonę komórkową grzybów, nasila jej przepuszczalność oraz powoduje zniszczenie komórki. Ponieważ komórki u ssaków również zawierają sterole, sugeruje się, że mechanizm niszczenia komórek u człowieka jest podobny jak w grzybach.

Produkt leczniczy Amphocil jest nowszą postacią amfoterycyny B, w której wykorzystano jej wyjątkowe powinowactwo do steroli. Amphocil ma taki sam mechanizm działania, jak amfoterycyna B w postaci konwencjonalnej, lecz jego toksyczność jest mniejsza.

Amfoterycyna B w produkcie Amphocil tworzy stabilny kompleks z solą sodową siarczanu cholesterylu – naturalnie występującego metabolitu cholesterolu – w stosunku molarnym wynoszącym prawie 1:1. Oba składniki tworzą dwuwarstwowe mikrocząsteczki w kształcie dysku.

W produkcie Amphocil występuje lipidowe połączenie amfoterycyny B i soli sodowej siarczanu cholesterylu, tworzące zawiesinę koloidalną w roztworze wodnym. Amfoterycyna B znajdująca się w postaci zawiesiny koloidalnej wykazuje mniejszą toksyczność niż konwencjonalna postać amfoterycyny B, dlatego większe dawki produktu leczniczego Amphocil są lepiej tolerowane przez pacjentów, co stwarza możliwość bardziej efektywnego działania przeciwgrzybiczego niż w trakcie stosowania konwencjonalnej postaci amfoterycyny B. Amphocil stosowano również u chorych z ciężką neutropenią.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Badania farmakokinetyczne prowadzone na zwierzętach wykazują, że dystrybucja produktu leczniczego Amphocil i dotychczas stosowanej postaci amfoterycyny B są znacząco różne. Podczas leczenia produktem leczniczym Amphocil obserwowano mniejsze stężenia maksymalne amfoterycyny B w osoczu oraz większe wartości pola powierzchni pod krzywą przebiegu zmian stężenia w czasie (AUC), w porównaniu z odpowiednimi dawkami konwencjonalnej postaci amfoterycyny B.

Większe stężenia amfoterycyny B mierzone w wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym po podaniu produktu leczniczego Amphocil nie powodowały zwiększonej toksyczności w stosunku do tych narządów.

Stężenia leku w nerkach - narządzie, który w pierwszej kolejności jest narażony na działanie toksyczne po podaniu konwencjonalnej postaci amfoterycyny B - po leczeniu produktem leczniczym Amphocil były 4 do 5-krotnie mniejsze, co miało wpływ na zmniejszenie nefrotoksyczności w porównaniu z konwencjonalną postacią amfoterycyny B.

Stężenie maksymalne amfoterycyny B w osoczu było mniejsze u zwierząt, które otrzymywały Amphocil niż u zwierząt otrzymujących konwencjonalną postać amfoterycyny B. Biologiczny okres półtrwania ($T_{1/2}$) był dłuższy u zwierząt, którym podawano Amphocil, niż u zwierząt, które otrzymywały konwencjonalną postać amfoterycyny B, co było związane z kumulacją amfoterycyny B w wątrobie i jej powolnym uwalnianiem. U pacjentów po przeszczepie szpiku kostnego, którzy otrzymywali Amphocil w dawkach 0,5 - 8,0 mg/kg mc./dobę obserwowano zwiększenie objętości dystrybucji (V_{ss}) oraz całkowitego klirensu (Cl_t) wraz ze wzrostem dawki. Średnie wartości po podaniu dawek równych 2,0 mg/kg mc. wynosiły odpowiednio: V_{ss} - 2,25 l/kg mc., Cl_t - 0,0855 l/godz./kg mc., $T_{1/2}$ - 22,1 godz. Po podaniu dawek większych niż 2,0 mg/kg mc. wartości te wynosiły odpowiednio: V_{ss} - 3,61 l/kg mc., Cl_t - 0,116 l/godz./kg mc. i $T_{1/2}$ - 27,2 godz. Stężenia maksymalne amfoterycyny B w fazie stacjonarnej po wielokrotnym podaniu dawek od 0,5 do 8,0 mg/kg mc. wynosiły odpowiednio od 658 do 6212 μ l.

Podczas stosowania dawek 8,0 mg/kg mc./dobę nie zaobserwowano kumulacji amfoterycyny B.

Wydalanie

Podczas podawania produktu leczniczego Amphocil przez okres od 1 do 108 dni (średnio 28 dni) nie obserwowano zmian parametrów czynności nerek.

5.3. Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

W badaniach ostrej toksyczności oraz toksyczności po podaniu wielokrotnym stwierdzono, że amfoterycyna B w produkcie Amphocil jest zasadniczo mniej toksyczna niż stosowana dotychczas postać amfoterycyny B. Profil toksyczności był identyczny, a bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Amphocil było 4- do 5-krotnie większe. Również nefrotoksyczność produktu leczniczego Amphocil była mniejsza, nawet po zastosowaniu dawek 4- do 5-krotnie większych niż dawki konwencjonalnej postaci amfoterycyny B powodujące działanie nefrotoksyczne.

Podczas leczenia produktem leczniczym Amphocil obserwowano kumulację amfoterycyny B w wątrobie; nie obserwowano przy tym większej hepatotoksyczności niż po podaniu konwencjonalnej postaci amfoterycyny B.

Przeprowadzone *in vitro* i *in vivo* testy indukcji genów oraz mutacji chromosomalnych dla amfoterycyny B były negatywne. Nie prowadzono badań nad rakotwórczością amfoterycyny B i produktu leczniczego Amphocil; do chwili obecnej nie ma na ten temat doniesień.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozwój zarodka i płodu u szczurów oraz królików wykazały, że u ciężarnych zwierząt po podaniu dawek przekraczających 2,4 mg/kg mc./dobę występują objawy toksyczności, takie jak zmniejszenie masy ciała i utrata łaknienia.

Nie ma danych specyficznych dla produktu leczniczego Amphocil, dotyczących wpływu na reprodukcję u ludzi, jednakże w badaniach toksyczności u szczurów i psów, po podawaniu wielokrotnym przez okres do 13 tygodni, nie zaobserwowano wpływu na budowę histologiczną jajników i jąder. Jakkolwiek nie uważa się, aby amfoterycyna B wpływała na gruczoły płciowe w okresie około- lub poporodowym, brak danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Amphocil.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sodu cholesterylu siarczan

Trometamol

Disodu edetynian, dwuwodny

Laktoza jednowodna (950 mg)

Ponadto, każda fiolka zawiera kwas solny w ilości odpowiedniej do utrzymania pH roztworu około 7,0 i jest fabrycznie napełniana w atmosferze jałowego azotu.

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie należy rozpuszczać proszku w 0,9% roztworze chlorku sodu ani roztworze glukozy. Do przygotowanego koncentratu nie należy dodawać płynów elektrolitowych ani nie mieszać go z innymi lekami.

Jeśli roztwór jest podawany do istniejącego wkłucia dożylnego, przez podaniem produktu leczniczego Amphocil należy je przepłukać 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań. W innych przypadkach należy podać lek przez oddzielne wkłucie.

Stosowanie roztworów innych niż zalecane lub zawartość w roztworze substancji działających bakteriostatycznie (np. alkohol benzylowy), może powodować wytrącanie się amfoterycyny B z roztworu.

6.3. Okres ważności

36 miesięcy

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Fiolki zawierające proszek do sporządzania roztworu należy przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przygotowany roztwór zachowuje trwałość przez 24 godziny; należy przechowywać go w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C. Nie zamrażać.

Po dalszym rozcieńczeniu 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań, roztwór do infuzji należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C i zużyć w ciągu 24 godzin.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Szklana bezbarwna fiolka o pojemności 20 ml, zabezpieczona korkiem gumowym i kapslem aluminiowym, w tekturowym pudełku, zawierającym 1 lub 10 fiolek jednodawkowych.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przygotowanie roztworu

Amphocil, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, przed użyciem należy rozpuścić.

W tym celu do fiolki zawierającej 50 mg proszku należy dodać 10 ml jałowej wody do wstrzykiwań, stosując jałową igłę numer 20. Wymieszać, delikatnie obracając fiolkę, aż żółtawy płyn stanie się przejrzysty i lekko opalizujący. W każdej przygotowanej w ten sposób fiołce znajduje się 5 mg amfoterycyny B w 1 ml roztworu. Tak przygotowany roztwór przed infuzją należy dodatkowo rozcieńczyć 5% roztworem glukozy w stosunku 1:7, uzyskując w ten sposób końcowe stężenie amfoterycyny 0,625 mg/ml.

Nie należy stosować roztworów mętnych lub z widocznymi osadami. Stosować wyłącznie klarowne roztwory o żółtawym zabarwieniu.

Podczas sporządzania roztworu należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki, gdyż ani proszek ani roztwory stosowane do jego rozpuszczania i rozcieńczania nie zawierają środków konserwujących:

Wyłącznie do jednorazowego pobrania!

Fiolki z częściowo zużytym roztworem należy wyrzucić.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY

Torrex Chiesi Pharma GmbH

Gonzagagasse 16/16, A – 1010 Wiedeń, Austria

tel: +43 1 407 39 19

faks: +43 (1) 407 39 19 99999

e-mail: office@torrex-chiesi.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

4034

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

02.03.1999 r.

30.04.2004 r.

16.02.2006 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO