

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AmBisome 50 mg proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka produktu AmBisome zawiera 50 mg amfoterycyny B. Amfoterycyna B jest wbudowana w lipidową błonę liposomów. Po rozpuszczeniu stężenie amfoterycyny B wynosi 4 mg/ml.

Substancje pomocnicze biologicznie czynne: sacharoza.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.
Żółty liofilizat w postaci spieczonej lub proszku, bez widocznych zanieczyszczeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie ciężkich układowych i (lub) głębokich zakażeń grzybiczych u pacjentów, którym ze względu na toksyczność (zwłaszcza nefrotoksyczność) nie można podawać skutecznych dawek amfoterycyny B w konwencjonalnej postaci.
- 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

AmBisome należy podawać w infuzji dożylną przez 30 do 60 minut. Jeśli dawka przekracza 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.

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 postaci liposomalnej, podana w ciągu 3 do 4 tygodni. Dawkę amfoterycyny B w postaci liposomalnej (AmBisome) należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta.

Empiryczne leczenie gorączki u pacjentów z neutropenią

Zalecana dawka dobowa wynosi 3 mg/kg mc./24 h. Leczenie należy prowadzić do czasu, gdy temperatura będzie się utrzymywać na prawidłowym poziomie przez kolejne 3 dni. Leku nie stosować dłużej niż 42 dni.

Dzieci

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

Instrukcja dotycząca rozpuszczenia i rozcieńczenia produktu przed podaniem: patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

AmBisome jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy wykazywali nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wchodzącą w jego skład, 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 dożylniej. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja anafilaktyczna lub anafilaktoidalna, należy natychmiast przerwać wlew. 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 związanym 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 postaci liposomalnej (produkt 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 hipomagnezemii.

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 deoksychohanem sodu) w trakcie lub tuż po przetoczeniu masy leukocytarnej obserwowano objawy ostrego toksycznego uszkodzenia płuc. Zaleca się zachowanie jak największego odstępu czasu pomiędzy wlewami tych leków i kontrolę czynności płuc.

Leczenie pacjentów chorych na cukrzycę

Należy pamiętać, że jedna fiolka produktu AmBisome zawiera około 900 mg sacharozy.

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 deoksychohanem 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

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).

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.

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.

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 lżejsze i występowały

rzadziej u pacjentów leczonych produktem AmBisome niż u pacjentów leczonych amfoterycyną B w postaci konwencjonalnej.

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).

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

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.

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.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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. Amfoterycyna B w zakresie stężeń od 0,03 do 1,0 µg/ml *in vitro* działa na większość szczepów *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* i *Aspergillus fumigatus*. Amfoterycyna B nie działa na bakterie ani wirusy lub działanie to jest minimalne.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny produktu AmBisome, ustalony na podstawie wartości całkowitego stężenia amfoterycyny B w osoczu, określono u chorych na raka pacjentów z gorączką i neutropenią oraz u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego, którzy otrzymywali przez jedną godzinę produkt AmBisome w infuzji dożylniej w dawce od 1,0 do 7,5 mg/kg mc. raz na dobę przez 3 do 20 dni. Profil farmakokinetyczny amfoterycyny B w postaci liposomalnej (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 ± odchylenie standardowe) parametrów farmakokinetycznych amfoterycyny B po podaniu produktu AmBisome:

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)
Klirens (Cl):	11 ml/h/kg mc. (± 6) do 51 ml/h/kg mc. (± 44)
Objętość dystrybucji (V_{ss}):	0,10 l/kg mc. (± 0,07) do 0,44 l/kg mc. (± 0,27)

Nie zawsze minimalne i maksymalne wartości farmakokinetyczne osiągane są po podaniu odpowiednio najmniejszej i największej dawki. Po podaniu produktu AmBisome amfoterycyna B szybko osiąga stan stacjonarny (zwykle w ciągu 4 dni). 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./24 h nie dochodziło do istotnej kumulacji leku w osoczu. Wartość objętości dystrybucji w 1. dniu i w stanie stacjonarnym wskazuje na rozległą dystrybucję amfoterycyny B w tkankach. 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 amfoterycyny B w postaci liposomalnej przez nerki, 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.

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	1:2	2,0	7 dni	48 godzin
	1:8	0,5	7 dni	48 godzin
	1:20	0,2	4 dni	24 godziny
10% roztwór glukozy	1:2	2,0	48 godzin	72 godziny
20% roztwór glukozy	1:2	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 roztworu do infuzji

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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 PRYZYSTĄPIENIEM 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 benzylowego) 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 postaci liposomalnej (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 roztworu 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 roztworu produktu AmBisome do infuzji w dawce 3 mg/kg mc./dobę w 5% roztworze glukozy do infuzji

Masa ciała	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 1:19)		Sporządzanie roztworu o stężeniu 2,0 mg/ml (rozcieńczenie 1:2)	
				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]
	1	30	7,5	142,5	150	7,5	15
	2	75	18,75	356,25	375	18,75	37,5
	3	120	30	570	600	30	60
	4	165	41,25	783,75	825	41,25	82,5
	5	210	52,5	997,5	1050	52,5	105
	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 postaci liposomalnej, 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 International Limited
Granta Park
Abington
Cambridge CB21 6GT
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie MZ nr 8000

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

06.11.1998 r. / 05.11.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE KARTONOWE ZAWIERAJĄCE 1 FIOŁKĘ, 10 FIOLEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AmBisome

50 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
(*Amphotericinum B*)

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (YCH)

Skład:

1 fiolka proszku do sporządzania roztworu do infuzji zawiera substancję czynną:
50 mg amfoterycyny B

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: fosfatydylocholina sojowa uwodorniona (HSPC), distearoilofosfatydyloglicerol (w postaci soli sodowej), cholesterol, sacharoza, alfa-tokoferol, disodowy bursztynian sześciowodny, sodu wodorotlenek, kwas solny (2,5 M).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

proszek do sporządzania roztworu do infuzji

1 fiolka + 1 filtr membranowy

Kod EAN: [5909990800025]

10 fiolek + 10 filtrów membranowych

Kod EAN: [5909990800018]

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podawania dożylnego

Szczegółowe informacje o leku w ulotce dla pacjenta.

Przed użyciem należy zapoznać się z treścią ulotki oraz instrukcją dotyczącą przygotowania leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

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

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Podmiot odpowiedzialny:
Gilead Sciences International Limited
Granta Park, Abington
Cambridge CB21 6GT
Wielka Brytania

12. NUMER(NUMERY) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Numer pozwolenia: 8000

13. NUMER SERII

Numer serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rp - Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

AmBisome

50 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
(*Amphotericinum B*)

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podawania dożylnego

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności:

4. NUMER SERII

Numer serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

Skład:

1 fiolka proszku do sporządzania roztworu do infuzji zawiera substancję czynną:
50 mg amfoterycyny B

6. INNE

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

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

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

AmBisome

50 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji
Amphotericinum B

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, lub farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, lub farmaceucie lub pielęgniarce.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek AmBisome i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku AmBisome
3. Jak stosować lek AmBisome
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek AmBisome
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek AmBisome i w jakim celu się go stosuje

Substancją czynną leku AmBisome jest amfoterycyna B. Jest to antybiotyk przeciwgrzybiczy wytwarzany przez promieniowce *Streptomyces nodosus*.

Lek AmBisome jest wskazany w:

- leczeniu ciężkich układowych i (lub) głębokich zakażeń grzybiczych u pacjentów, którym ze względu na toksyczność (zwłaszcza na nerki) nie można podawać skutecznych dawek amfoterycyny B w konwencjonalnej postaci;
- empirycznym leczeniu w przypadkach podejrzenia zakażenia grzybiczego u pacjentów z gorączką i neutropenią (za małą zawartość we krwi krwinek białych zwanych leukocytami obojętnochłonnymi), 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 lekiem AmBisome należą: rozsiana kandydoza, aspergiloza, mukormikoza, kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku AmBisome

Kiedy nie stosować leku AmBisome

- Jeśli u pacjenta stwierdzono **uczulenie (nadwrażliwość)** na amfoterycynę B lub którykolwiek z pozostałych składników leku AmBisome, chyba że w opinii lekarza występuje zagrożenie życia pacjenta, a lek AmBisome jest jedynym możliwym do zastosowania lekiem.
- Jeśli u pacjenta w przeszłości wystąpiła ciężka **reakcja anafilaktyczna lub anafilaktoidalna** na lek AmBisome – natychmiastowa, zagrażająca życiu reakcja alergiczna, która objawia się najczęściej nagłym zaczerwienieniem skóry, świądem, nudnościami i wymiotami, obrzękiem

twarży, języka, jamy ustnej i dróg oddechowych oraz obrzękiem, który często utrudnia oddychanie (świszczący oddech).

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek AmBisome

- **Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja anafilaktyczna.** W takim przypadku lekarz przerwie infuzję leku.
- **Jeżeli u pacjenta wystąpią inne reakcje, które mogą być związane z infuzją dożylną.** W takim przypadku lekarz może zdecydować o zmniejszeniu szybkości i wydłużeniu czasu infuzji leku AmBisome (do około 2 godzin). Aby zapobiegać lub leczyć reakcje związane z infuzją dożylną, lekarz może również podać pacjentowi leki, np. difenhydraminę (lek przeciwhistaminowy), paracetamol, petydynę (lek przeciwbólowy) i (lub) hydrokortyzon (lek przeciwzapalny osłabiający reakcję układu odpornościowego).
- **Jeżeli pacjent zażywa inne leki, które mogą powodować uszkodzenie nerek.** Lek AmBisome może powodować uszkodzenie nerek. Lekarz lub pielęgniarka będzie regularnie pobierał próbki krwi do badań stężenia kreatyniny (substancji, której stężenie we krwi świadczy o czynności nerek) i elektrolitów (szczególnie potasu i magnezu) – stężenie tych związków może być nieprawidłowe u osób z zaburzeniem czynności nerek. Jest to szczególnie istotne, jeżeli pacjent zażywa inne leki, które mogą spowodować uszkodzenie nerek. Próbkę krwi będą również analizowane pod względem zmian czynności wątroby i zdolności organizmu do wytwarzania komórek oraz płytek krwi.
- **Jeżeli wyniki badań krwi wskazują na niedostateczne stężenie potasu we krwi pacjenta.** W takim przypadku lekarz może przepisać lek uzupełniający potas do stosowania w trakcie stosowania leku AmBisome.
- **Jeżeli wyniki badań krwi wykażą zaburzenia czynności nerek lub inne istotne zmiany.** W takim przypadku lekarz może zmniejszyć dawkę leku AmBisome lub przerwać leczenie.
- **Jeżeli pacjentowi aktualnie lub niedawno przetoczono leukocyty (białe krwinki).** Jeżeli lek AmBisome podaje się w trakcie lub krótko po przetoczeniu białych krwinek, mogą wystąpić nagle, ciężkie powikłania płucne. Dlatego lekarz w takich przypadkach zaleci infuzję w jak największym odstępie czasu, aby zmniejszyć ryzyko powikłań płucnych i będzie monitorować czynność płuc pacjenta.
- **Jeżeli pacjent jest poddawany hemodializie lub ultrafiltracji z powodu niewydolności nerek.** Lekarz może rozpocząć podawanie leku AmBisome po zakończeniu procedury.

Stosowanie leku AmBisome z innymi lekami

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Wiadomo, że następujące leki wchodzi w interakcje z amfoterycyną B i mogą oddziaływać z lekiem AmBisome.

- **Leki mogące powodować uszkodzenie nerek, w tym:**
 - leki immunosupresyjne (osłabiające naturalne mechanizmy obronne organizmu), np. **cyklosporyna**;
 - antybiotyki zaliczane do **aminoglikozydów**, w tym **gentamycyna, neomycyna i streptomycyna**;
 - **pentamidyna**, lek stosowany w leczeniu zapalenia płuc u pacjentów z AIDS i leiszmaniozą.Mogą one powodować uszkodzenie nerek, a lek AmBisome może dodatkowo nasilać to działanie. Jeżeli pacjent zażywa leki, które mogą powodować uszkodzenie nerek, lekarz lub pielęgniarka będzie regularnie pobierał próbki krwi do badań czynności nerek.

- **Leki, które mogą powodować zmniejszenie stężenia potasu, w tym:**
 - **kortykosteroidy** (leki przeciwzapalne osłabiające układ odpornościowy) i **kortykotropina** (ACTH) regulująca wytwarzanie kortykosteroidów przez organizm w reakcji na stres;
 - **leki moczopędne** (zwiększające ilość wydalanego moczu), np. **furosemid**;
 - **glikozydy naparstnicy** (leki otrzymywane z naparstnicy i stosowane w leczeniu niewydolności serca); AmBisome może zmniejszać stężenie potasu we krwi, nasilając działania niepożądane glikozydów naparstnicy (zmiany rytmu serca);
 - **leki zwiotczające mięśnie szkieletowe** (np. **tubokuraryna**); lek AmBisome może nasilać działanie zwiotczające mięśnie.

- **Leki przeciwgrzybicze, np. flucytozyna.** Lek AmBisome może nasilać działania niepożądane flucytozyny – zaburzenia wytwarzania nowych komórek krwi przez organizm, wykrywalne w badaniach krwi.
- **Leki przeciwnowotworowe, np. metotreksat, doksorubicyna, karmustyna i cyklofosfamid.** Stosowanie tego rodzaju leków podczas infuzji leku AmBisome może powodować uszkodzenie nerek, świszczący oddech, trudności w oddychaniu i niedociśnienie tętnicze.
- **Przetoczenia leukocytów (białych krwinek).** U pacjentów, którzy otrzymali amfoterycynę B, występowały nagłe, ciężkie powikłania płucne w trakcie lub krótko po przetoczeniu krwinek białych. Zaleca się zachowanie jak największego odstępu czasu pomiędzy infuzjami i kontrolę czynności płuc.

Ciąża i karmienie piersią

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Jeżeli pacjentka jest w ciąży, karmi piersią lub planuje ciążę, powinna o tym powiadomić lekarza przed rozpoczęciem stosowania leku AmBisome.

Nie wiadomo, czy stosowanie leku AmBisome u kobiet w ciąży jest bezpieczne. Lekarz przepisze lek AmBisome ciężarnej pacjentce wyłącznie, jeśli uzna, że korzyści z leczenia przewyższają możliwe zagrożenia dla pacjentki i jej nienarodzonego dziecka.

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

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Niektóre działania niepożądane leku AmBisome mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4. Możliwe działania niepożądane).

Ważne informacje o niektórych składnikach leku AmBisome

W każdej fiolece leku AmBisome znajduje się około 900 mg sacharozy (cukru). Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów chorych na cukrzycę.

3. Jak stosować lek AmBisome

Lek AmBisome jest przeznaczony wyłącznie do podawania przez lekarza lub fachowy personel medyczny.

Dawkowanie leku AmBisome ustala lekarz indywidualnie dla każdego pacjenta, w zależności od masy ciała i wskazań.

Produktu AmBisome NIE należy stosować wymiennie z innymi produktami zawierającymi amfoterycynę B.

Dorośli

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. Dostępne obecnie 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 postaci liposomalnej, podana w ciągu 3 do 4 tygodni. Dawkę amfoterycyny B w postaci liposomalnej lekarz dobierze indywidualnie dla danego pacjenta.

Empiryczne leczenie gorączki u pacjentów z neutropenią

Zalecana dawka dobową wynosi 3 mg/kg mc./24 h.

Leczenie prowadzi się do czasu, gdy temperatura będzie się utrzymywać na prawidłowym poziomie przez kolejne 3 dni. Leku nie stosować dłużej niż 42 dni.

Dzieci

Lek AmBisome podawano dzieciom w wieku od 1 miesiąca do 18 lat.

Dawkę leku AmBisome dla dzieci oblicza się, podobnie jak dla dorosłych, w przeliczeniu na kg masy ciała. Nieznane są skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania leku AmBisome u noworodków (1. miesiąc życia).

Pacjenci w podeszłym wieku

Podczas leczenia pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikacji wielkości dawki ani częstotliwości wykonywania infuzji.

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Pacjentom z zaburzeniem czynności nerek podawano lek AmBisome w dobowych dawkach 1 do 5 mg na kilogram masy ciała. Nie ma konieczności modyfikacji wielkości dawki ani częstotliwości wykonywania infuzji. W trakcie stosowania leku AmBisome lekarz lub pielęgniarka będzie regularnie pobierać próbki krwi do badań czynności nerek.

Sposób podawania

Lek podaje się wyłącznie w infuzji dożylniej. Nie dopuszcza się innych metod podawania leku AmBisome. Infuzja dożylna trwa zwykle 30 do 60 minut. Jeśli dawka przekracza 5 mg/kg mc./dobę, zaleca się infuzję dożylną trwającą 2 godziny. Zalecane stężenie amfoterycyny B do podawania w infuzji dożylniej wynosi od 0,2 mg/ml do 2 mg/ml.

Przed użyciem lek AmBisome rozpuszcza się w jałowej wodzie do wstrzykiwań, a następnie rozcieńcza roztworem zawierającym glukozę. Sposób sporządzenia roztworu opisano na końcu ulotki, w punkcie „Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia”.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, AmBisome może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najczęstsze reakcje związane z infuzją to gorączka, dreszcze i drżenia mięśniowe. Do rzadziej występujących reakcji związanych z infuzją zalicza się uczucie ucisku, ból w klatce piersiowej, duszność, trudności w oddychaniu (może im towarzyszyć świszczący oddech), nagłe zaczerwienienie skóry, przyspieszone bicie serca, niedociśnienie tętnicze i bóle mięśniowo-stawowe (opisywane jako bóle stawów, bóle pleców lub bóle kości). Objawy te szybko ustępowały po przerwaniu infuzji. Reakcje te mogą nie występować podczas podawania kolejnych dawek leku AmBisome lub gdy szybkość podawania jest mniejsza (podawanie dłużej niż przez 2 godziny). Lekarz może przepisać inne leki, aby zapobiegać możliwym reakcjom związanym z infuzją lub leczyć ich objawy. Jeżeli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja związana z infuzją, lekarz przerwie podawanie leku AmBisome i zaleci unikanie tego leku w przyszłości.

Poniżej podano działania niepożądane i częstości ich występowania podczas stosowania leku AmBisome.

Częściej niż u 1 na 10 pacjentów

- Uczucie zmęczenia, stany splątania, osłabienie siły mięśni lub skurcze mięśni na skutek niedoboru potasu we krwi.
- Nudności lub wymioty.
- Gorączka, dreszcze lub drżenia mięśni.

Rzadziej niż u 1 na 10, ale częściej niż u 1 na 100 pacjentów

- Uczucie zmęczenia, stany splątania, osłabienie siły mięśni lub skurcze mięśni na skutek niedoboru magnezu, wapnia lub sodu we krwi.
- Wysokie stężenie cukru we krwi.
- Bóle głowy.
- Przyspieszone bicie serca.
- Rozszerzenie naczyń krwionośnych, niedociśnienie tętnicze i nagłe uderzenia gorąca.
- Duszność.
- Biegunka, bóle brzucha.
- Nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby lub nerek stwierdzone na podstawie analizy próbek krwi lub moczu.
- Wysypka.
- Bóle w klatce piersiowej, bóle pleców.

Rzadziej niż u 1 na 100, ale częściej niż u 1 na 1000 pacjentów

- Wylewy podskórne, siniaki o nieuchwytej przyczynie oraz przedłużające się krwawienia po urazie.
- Reakcje anafilaktoidalne (informacje na temat reakcji anafilaktoidalnych — patrz punkt 2 ulotki).
- Drgawki (napady drgawkowe).
- Trudności w oddychaniu, równocześnie może występować świszczący oddech.

Częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Niedokrwistość (zmniejszenie liczby krwinek czerwonych we krwi, przebiegające z następującymi objawami: nadmierne zmęczenie, duszność po niewielkim wysiłku fizycznym oraz błądliwość skóry).
- Reakcje anafilaktyczne i uczuleniowe (informacje na temat reakcji anafilaktycznych — patrz punkt 2 ulotki).
- Zawał serca i zaburzenia prawidłowego rytmu serca.
- Niewydolność i zaburzenie czynności nerek.
- Silny obrzęk okolicy warg, oczu lub języka.
- Rozpad włókien mięśni poprzecznie prążkowanych (rabdomioliza).
- Bóle mięśniowo-stawowe (opisywane jako bóle stawów, bóle pleców lub bóle kości).

Zaburzenia wyników badań stężenia fosforu we krwi. Może wystąpić fałszywie dodatni wynik wskazujący na podwyższone stężenie fosforanów we krwi pacjentów leczonych produktem AmBisome, jeśli pobrane od nich próbki analizowane są za pomocą specjalnej metody z użyciem odczynnika PHOSm.

Jeżeli wynik testu wskazuje na wysoki poziom fosforanów we krwi, może być konieczne przeprowadzenie ponownego badania z użyciem innej metody, aby zweryfikować wynik.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza.

5. Jak przechowywać lek AmBisome

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Nie zachowywać częściowo wykorzystanych fiolek do dalszego użycia.

Więcej informacji na temat przechowywania produktu leczniczego zamieszczono na końcu ulotki, w punkcie “Informacje przeznaczone wyłącznie dla personelu medycznego lub pracowników służby zdrowia”.

Lek należy przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Nie stosować leku AmBisome po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek AmBisome

Substancją czynną jest amfoterycyna B. Każda fiolka zawiera 50 mg amfoterycyny B. Amfoterycyna B jest wbudowana w lipidową błonę liposomów (niewielkich cząsteczek tłuszczowych).

Inne składniki leku to:

fosfatydylocholina sojowa uwodorniona (HSPC), distearoilofosfatydyloglicerol (w postaci soli sodowej), cholesterol, sacharoza, alfa-tokoferol, disodowy bursztynian sześciowodny, sodu wodorotlenek, kwas solny (2,5 M).

Jak wygląda lek AmBisome i co zawiera opakowanie

Lek AmBisome jest liofilizowanym proszkiem do sporządzania roztworu do infuzji. Lek ma postać jasnożółtego, jałowego proszku dostarczanego w szklanych fiolkach o pojemności 15 ml, 20 ml lub 30 ml. W każdej fiołce znajduje się 50 mg substancji czynnej, amfoterycyny B. Fiolka szklana o pojemności 15 ml, 20 ml lub 30 ml zabezpieczona jest korkiem gumowym, kapsłem aluminiowym i plastikowym flipem. Pudełka tekturowe zawierają 1 fiołkę i 1 filtr membranowy Acrodisc lub 10 fiołek i 10 filtrów membranowych Acrodisc.

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences International Limited
Granta Park
Abington
Cambridge CB21 6GT
Wielka Brytania

Wytwórca

Gilead Sciences Limited
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 17A
02-676 Warszawa
tel.: 0-22 262 87 02

Data zatwierdzenia ulotki:

INFORMACJE PRZEZNACZONE WYŁĄCZNIE DLA PERSONELU MEDYCZNEGO LUB PRACOWNIKÓW SŁUŻBY ZDROWIA

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 benzylowego) 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 fiolki 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 postaci liposomalnej (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 roztworu 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 roztworu produktu AmBisome do infuzji w dawce 3 mg/kg mc./dobę w 5% roztworze glukozy do infuzji

Masa ciała	Liczba fiolek	Dawka produktu AmBisome, którą należy pobrać do dalszego rozcieńczenia [mg]	Objętość rozpuszczonego produktu AmBisome [ml]*	Sporządzanie roztworu o stężeniu 0,2 mg/ml (rozcieńczenie 1:19)		Sporządzanie roztworu o stężeniu 2,0 mg/ml (rozcieńczenie 1:2)	
				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]
	1	30	7,5	142,5	150	7,5	15
	2	75	18,75	356,25	375	18,75	37,5
	3	120	30	570	600	30	60
	4	165	41,25	783,75	825	41,25	82,5
	5	210	52,5	997,5	1050	52,5	105
	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 postaci liposomalnej, wynoszącego 4 mg/ml.

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

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

Okres ważności po rozpuszczeniu

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

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	1:2	2,0	7 dni	48 godzin
	1:8	0,5	7 dni	48 godzin
	1:20	0,2	4 dni	24 godziny
10% roztwór glukozy	1:2	2,0	48 godzin	72 godziny
20% roztwór glukozy	1:2	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.