

1. LEGEMIDLETS NAVN

AmBisome liposomal 50 mg pulver til infusjonsvæske, dispersjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder: 50 mg amfotericin B innkapslet i liposomer.

Hjelpestoff(er) med kjent effekt: sakkarose, natrium

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til infusionsvæske, dispersjon.

En gul, frysetørket kake eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Systemiske og invasive soppinfeksjoner.

Det skal tas hensyn til offisielle behandlingsretningslinjer for pasienter med systemiske og invasive soppinfeksjoner. Se pkt. 5.1 for ytterligere informasjon om AmBisome liposomalers effekter på ulike sopparter.

Visceral leishmaniasis. Empirisk behandling av antatt soppinfeksjon hos febrile nøytropene pasienter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

AmBisome liposomal skal gis som intravenøs infusjon i løpet av 30-60 minutter. Ved doser over 5 mg/kg/dag, anbefales intravenøs infusjon over en 2 timers periode (se pkt. 4.4). Den anbefalte konsentrasjonen for intravenøs infusjon av AmBisome liposomal er 0,2 mg/ml til 2,00 mg/ml amfotericin B som AmBisome liposomal (se pkt. 6.6).

Voksne pasienter:

Behandling av systemiske og/eller invasive soppinfeksjoner (inkludert aspergillose, candidiasis, kryptokokkose):

Start behandling med 3 til 5 mg/kg, administrert daglig i minst 14 dager.

Mucormykose: Start behandling med 5 mg/kg, administrert daglig. Behandlingsvarigheten bestemmes på individuelt grunnlag. Kurer på inntil 56 dager er vanlig brukt i klinisk praksis, lengre behandlingsvarighet kan være nødvendig ved dyptliggende infeksjoner eller ved tilfeller av langvarige kjemoterapikurer eller nøytropeni.

Doser over 5 mg/kg har blitt brukt i kliniske studier og klinisk praksis. Det er imidlertid begrensede data vedrørende sikkerhet og effekt av AmBisome liposomal ved behandling av mucormykose ved slike høye doser, og det bør derfor foretas en nytte-risikovurdering på individuelt pasientnivå for å bestemme om mulig fordel av behandling anses å oppveie den kjente økte risikoen for toksisitet ved høyere doser av AmBisome liposomal (se pkt. 4.4).

Behandling av visceral leishmaniasis:

En alternativ dosering kan brukes ved behandling av visceral leishmaniasis. En døgndose på 1,0 til 1,5 mg/kg kroppsvekt i 21 dager eller en døgndose på 3,0 mg/kg kroppsvekt i 10 dager kan brukes.

Empirisk behandling av febril nøyтроpeni:

Anbefalt døgndose er 3,0 mg/kg kroppsvekt.

Pediatriiske pasienter:

Farmakokinetikken til amfotericin B etter administrering av AmBisome liposomal hos pediatriiske pasienter er ikke undersøkt. AmBisome liposomal er undersøkt hos pediatriiske pasienter i alderen en måned til 18 år. Dosering bør beregnes pr. kg kroppsvekt på samme måte som hos voksne.

Sikkerhet og effekt av AmBisome liposomal er ikke fastslått hos barn under en måneds alder.

Eldre pasienter:

Farmakokinetikken til amfotericin B etter administrering av AmBisome liposomal hos eldre pasienter er ikke undersøkt. Data fra kliniske studier indikerer at dosejustering ikke er nødvendig, og derfor er endring av dose eller doseringsfrekvens ikke nødvendig for denne populasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon:

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på plasmakonsentrasjonen av amfotericin B etter administrering av AmBisome liposomal er ikke undersøkt. I kliniske studier er imidlertid AmBisome liposomal i doser på 1-5 mg/kg/dag gitt til pasienter med underliggende nedsatt nyrefunksjon, og justering av dose eller doseringshyppighet var ikke nødvendig (se pkt. 4.4 og 5.1).

Nedsatt leverfunksjon:

Det foreligger ikke data som kan danne grunnlag for en doseanbefaling for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se punkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

AmBisome liposomal er kontraindisert hos pasienter som har vist overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1, med mindre legen mener at tilstanden som krever behandling er livstruende og kun mottagelig for AmBisome liposomal-behandling.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Anafylaksi og anafylaktoide reaksjoner er rapportert i forbindelse med AmBisome liposomal-infusjon. Skulle en alvorlig anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon oppstå, skal infusjonen umiddelbart avbrytes og pasienten ikke få ytterligere infusjon av AmBisome liposomal. Andre alvorlige infusjonsrelaterte reaksjoner kan oppstå under administrasjon av amfotericin B-holdige preparater, inkludert AmBisome liposomal (se pkt. 4.8). Selv om infusjonsrelaterte reaksjoner vanligvis ikke er alvorlige, bør tiltak for forebygging eller behandling av slike reaksjoner vurderes hos pasienter som får AmBisome liposomal-behandling. Langsomme infusjonshastighet (over 2 timer) eller rutinemessige doser av difenhydramin, paracetamol, petidin og/eller hydrokortison er rapportert å være effektive til forebygging eller behandling.

AmBisome liposomal er vist å være mindre toksisk enn konvensjonell amfotericin B, spesielt med hensyn til nyretoksitet, men bivirkninger, inkludert nyrepåvirkning, kan likevel oppstå.

I studier som sammenlignet AmBisome liposomal 3 mg/kg daglig med høyere doser (5, 6 eller 10 mg/kg daglig), ble det funnet at forekomsten av økt serumkreatinin, hypokalemi og hypomagnesemi var betydelig høyere i høydosegruppene.

Det bør tas regelmessige laboratorieprøver av serumelektrolytter, spesielt kalium og magnesium, samt nyre-, lever- og hematopoetisk funksjon. På grunn av faren for hypokalemi, kan kaliumtilskudd være nødvendig ved bruk av AmBisome liposomal. Dersom det oppstår klinisk signifikant reduksjon i nyrefunksjon eller forverring av andre parameter, bør dosereduksjon, behandlingsavbrudd eller seponering vurderes. Tilfeller av hyperkalemi (noen av disse førte til hjertearytmier og hjertestans) er rapportert. De fleste tilfellene oppsto hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og noen tilfeller oppsto etter kaliumtilskudd hos pasienter med tidligere påvist hypokalemi. Nyrefunksjon og laboratorieevaluering av kalium bør derfor måles før og under behandling. Dette er spesielt viktig hos pasienter med eksisterende nyresykdom, som allerede har opplevd nyresvikt, eller hos pasienter som samtidig får nefrotoksiske medisiner (se pkt. 4.5).

Akutt lungetoksisitet er rapportert hos pasienter som har fått amfotericin B (som natriumdeoksykolkatkompleks) under eller kort tid etter leukocytransfusjoner. Det anbefales at disse infusjonene gis med så langt mellomrom som mulig og at lungefunksjonen kontrolleres.

Ved behandling av diabetikere må man være oppmerksom på at AmBisome liposomal inneholder 900 mg sakkarose i hvert hetteglass.

AmBisome liposomal inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass/dose, dvs så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen spesifikke interaksjonsstudier er blitt utført med AmBisome liposomal. Det er imidlertid kjent at følgende legemidler interagerer med amfotericin B og kan derfor interagere med AmBisome liposomal:

Nyretoksiske legemidler: Samtidig bruk av amfotericin B og andre nyretoksiske substanser (f. eks. ciklosporin, aminoglykosider og pentamidin) kan øke faren for legemiddelindusert nyretoksisitet hos enkelte pasienter. Hos pasienter som fikk samtidig ciklosporin og/eller aminoglykosider var imidlertid AmBisome liposomal forbundet med signifikant mindre nyretoksisitet enn konvensjonell amfotericin B. Regelmessig kontroll av nyrefunksjon anbefales hos pasienter som får AmBisome liposomal samtidig med nyretoksiske legemidler.

Kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) og diuretika: Samtidig bruk av kortikosteroider, ACTH og diuretika (loopdiuretika og tiazider) kan gi økt hypokalemi.

Digitalisglykosider: AmBisome liposomal indusert hypokalemi kan gi økt digitalistoksisitet.

Muskelrelakserende midler: AmBisome liposomal-indusert hypokalemi kan gi økt kurareliggende effekt av muskelrelakserende midler (f.eks. tubokurarin).

Antimykotika: Samtidig bruk av flucytosin kan øke toksisiteten av flucytosin, ved muligens å øke cellulært opptak og/eller hemme nyreutskillelse.

Antineoplastiske midler: Samtidig bruk av antineoplastiske midler kan øke faren for nyretoksisitet, bronkospasme og hypotensjon. Samtidig bruk av antineoplastiske midler bør foretas med forsiktighet.

Leukocytransfusjoner: akutt lungetoksisitet er rapportert hos pasienter som har fått amfotericin B (som natriumdeoksykolkatkompleks) under eller kort tid etter leukocytransfusjoner. Det anbefales at disse infusjonene gis med så langt mellomrom som mulig og at lungefunksjonen kontrolleres.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet:

Teratogenitetsstudier med både rotter og kaniner har konkludert med at AmBisome liposomal ikke hadde teratogent potensiale hos disse artene (se også pkt. 5.3). Negative resultater fra dyrestudier betyr nødvendigvis ikke fravær av skadelige effekter på humane foster.

Sikkerhet av AmBisome liposomal hos gravide kvinner er ikke klarlagt. AmBisome liposomal bør kun brukes under graviditet hvis fordelene oppveier en mulig risiko for mor og foster.

Hos gravide kvinner er systemiske soppinfeksjoner behandlet med godt resultat med konvensjonelt amfotericin B uten åpenbar effekt på fosteret, men antall rapporterte tilfeller er ikke tilstrekkelig til å trekke konklusjoner vedrørende sikkerheten av AmBisome liposomal ved graviditet.

Amming:

Det er ukjent om AmBisome liposomal utskilles i morsmelk. En beslutning om å amme mens man bruker AmBisome liposomal bør ta hensyn til den mulige risikoen for barnet samt barnets nytte av amming og morens nytte av behandling med AmBisome liposomal.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Noen av AmBisome liposomals bivirkninger presentert nedenfor kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Forekomsten av bivirkninger med konvensjonell amfotericin B-terapi er generelt høy (se pkt. 4.4).

Nyretoksisitet forekommer til en viss grad med konvensjonell amfotericin B, hos de fleste pasientene som får legemidlet intravenøst.

Feber og frysninger/stivhet er de hyppigste infusjonsrelaterte reaksjonene som forventes under administrasjon av AmBisome liposomal. Mindre hyppige infusjonsrelaterte reaksjoner kan omfatte et eller flere av symptomene, tetthet eller smerter i brystet, dyspné, bronkospasme, rødming, takykardi, hypotensjon og smerter i muskler og skjelett (beskrevet som artralgi, rygg smerter eller bensmerter). Disse går raskt tilbake når infusjonen stoppes, og trenger ikke forekomme ved hver påfølgende dose eller når det brukes langsommere infusjonshastighet (over 2 timer). Infusjonsrelaterte reaksjoner kan imidlertid kreve permanent seponering av AmBisome liposomal (se pkt. 4.4).

I poolede studiedata fra randomiserte, kontrollerte kliniske studier som sammenligner AmBisome liposomal med konvensjonell amfotericin B-terapi hos mer enn 1000 pasienter, var rapporterte bivirkninger, som nyretoksisitet og infusionsrelaterte bivirkninger, mindre alvorlige og mindre hyppige hos pasienter behandlet med AmBisome liposomal sammenlignet med pasienter behandlet med konvensjonelt amfotericin B.

Følgende bivirkninger har vært tilskrevet AmBisome liposomal, basert på data fra kliniske studier og erfaring etter markedsføring. Frekvensen er basert på analyse av poolede kliniske studier av 688 pasienter behandlet med AmBisome liposomal, men frekvensen av bivirkninger fra erfaring etter markedsføring er ikke kjent. Bivirkninger er angitt etter organklasser i henhold til MedDRA, og sortert etter frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Frekvenser er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Svært sjeldne (< 1/10 000), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

SYKDOMMER I BLOD OG LYMFATISKE ORGANER

Mindre vanlige: trombocytopeni

Ikke kjent: anemi

FORSTYRRELSER I IMMUNSYSTEMET

Mindre vanlige: anafylaktoid reaksjon

Ikke kjent: anafylaktoide reaksjoner, overfølsomhet

STOFFSKIFTE- OG ERNÆRINGSBETINGEDE SYKDOMMER

Svært vanlige: hypokalemi

Vanlige: hyponatremi, hypokalsemi, hypomagnesemi, hyperglykemi, hyperkalemi

NEVROLOGISKE SYKDOMMER

Vanlige: hodepine

Mindre vanlige: kramper

HJERTESYKDOMMER

Vanlige: takykardi

Ikke kjent: hjertestans, arytmi

KARSYKDOMMER

Vanlige: hypotensjon, vasodilatasjon, rødming

SYKDOMMER I RESPIRASJONSORGANER, THORAX OG MEDIASTINUM

Vanlige: dyspné

Mindre vanlige: bronkospasme

GASTROINTESTINALE SYKDOMMER

Svært vanlige: kvalme, oppkast

Vanlige: diaré, magesmerter

SYKDOMMER I LEVER OG GALLVEIER

Vanlige: unormale leverfunksjonstester, hyperbilirubinemi, økt alkalisk fosfatase

SYKDOMMER I NYRE OG URINVEIER

Vanlige: økt kreatinin, økt blodurea

Ikke kjent: nyresvikt, nyreinsuffisiens

HUD- OG UNDERHUDSSYKDOMMER

Vanlige: utslett

Ikke kjent: angionevrotisk ødem

SYKDOMMER I MUSKLER, BINDEVEV OG SKJELETT

Vanlige: ryggsmarter

Ikke kjent: rabdomyolyse (forbundet med hypokalemi), smerter i muskler og skjelett (beskrevet som artralgi eller bensmerter)

GENERELLE LIDELSER OG REAKSJONER PÅ ADMINISTRASJONSSTEDET

Svært vanlige: stivhet, feber

Vanlige: brystsmarter

Påvirkning av fosforanalyse:

Falske økninger i serumfosfat kan forekomme når prøver fra pasienter som får AmBisome liposomal analyseres ved hjelp av PHOSm-analyse (f.eks. i Beckman Coulter-apparater, inkludert Synchron

LX20). Denne analysen er til kvantitativ bestemmelse av uorganisk fosfor i humane serum-, plasma- eller urinprøver.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Toksisiteten til AmBisome liposomal etter akutt overdosering er ikke definert.

Dersom overdosering skulle skje, avbryt administreringen omgående. Kliniske status inkludert nyre- og leverfunksjon, serumelektrolytter og hematologisk status bør overvåkes nøye.

Hemodialyse eller peritonealdialyse synes ikke å påvirke eliminasjonen av AmBisome liposomal. (Kontakt Giftinformasjonssentralen tlf. 22 13 59 00.)

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, antibiotika; ATC-kode: J02A A01

Amfotericin B er et makrosyklisk, polyen antifungalt antibiotikum dannet av *Streptomyces nodosus*. Liposomer er lukkede, sfæriske vesikler dannet av forskjellige amfifile substanser som fosfolipider. Fosfolipider ordner seg i doble membranlag når de utsettes for vandige oppløsninger. Den lipofile delen av amfotericin tillater legemidlet å integreres i det doble lipidlaget til liposomene. På grunn av sin stabilitet forblir AmBisome liposomal intakt i sirkulasjonen i høye konsentrasjoner over lang tid. Dette resulterer i en bred distribusjon til infiserte organer, samtidig som AmBisome liposomal er mindre toksisk til friske celler sammenlignet med ikke-liposomalt amfotericin B. Liposomer nedbrytes i kroppen ved endocytose av celler i metaboliserende organer, som lever, milt, nyre og lunger. Avhengig av liposomenes størrelse fordeles de til ulike organ. AmBisome liposomal fordeler seg hovedsaklig til lever og milt. Amfotericin B er fungistatisk eller fungicid, avhengig av konsentrasjonen som oppnås i vev og soppens følsomhet. Legemidlet antas å virke ved binding til steroler i soppcellemembranen, som gir en endring av membranpermeabiliteten som medfører lekkasje av forskjellige små molekyler.

Mammalske celledmembraner inneholder også steroler, og det er foreslått at skader på humane celler og soppceller forårsaket av Amfotericin B kan ha felles mekanismer.

AmBisome liposomal har vist *in vitro* aktivitet på samme nivå med ikke-liposomalt amfotericin B mot følgende organismer: *Aspergillus: funigatus, flavus*.

Candida: albicans, glabrata, guillermonti, krusei, lusitaniae, parapsilosis, tropicalis.

Cryptococcus neoformans, Fusarium, Blastomyces dermatidis, Penicillium marneffi, og medlemmer av muggsoppgruppen myxomycetes, herunder *Mucor mucedo, Rhizomucor* og *Rhizopus oryzae*.

In vitro resultater er ikke systematisk sett i kliniske utprøvnings.

Se tabell 1 og 2 for data om *in vitro*-følsomhet (MKH/MIC 90-verdier).

Tabell 1: *In vitro*-følsomhet hos gjærsopparter for AmBisome liposomal

Arter	Antall kulturer	Område [$\mu\text{g/ml}$]
<i>Candida</i> -arter		
<i>C. albicans</i>	59	0,015-0,12
<i>C. glabrata</i>	18	0,5-1
<i>C. parapsilosis</i>	18	0,5-1
<i>C. krusei</i>	19	0,5-2
<i>C. lusitaniae</i>	9	0,06-0,125
<i>C. tropicalis</i>	10	0,25-1
<i>C. guilliermondii</i>	4	0,06-0,12
Andre		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0,03-0,06
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	10	0,06-0,12
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	3	0,03-0,06
<i>Trichosporon inkin</i>	3	0,03-0,06
<i>Trichosporon asahii</i>	4	0,01-0,03
<i>Geotrichum candidum</i>	4	0,06-0,25

Tabell 2: *In vitro*-følsomhet hos muggsopparter for AmBisome liposomal

Arter	Antall kulturer	Område [$\mu\text{g/ml}$]
<i>Aspergillus</i> -arter		
<i>A. fumigatus</i>	29	0,5-2
<i>A. terreus</i>	34	2-4
<i>A. flavus</i>	21	1-4
<i>A. niger</i>	13	1-2
Myxomycetes		
<i>Rhizomucor</i> -arter	17	0,3-0,125
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125-1
<i>Absidia</i> -arter	17	0,5-2
<i>Rhizopus microsporus</i> var.		
<i>Oligosporus</i>	3	0,03-0,25
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1-4
<i>Rhizopus</i> -arter	12	1-4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03-0,5
<i>Mucor</i> -arter	11	0,03-0,5
<i>Cunninghamella</i> -arter	4	0,5-4
Andre		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	>8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1-2
<i>Penicillium marneffeii</i>	2	0,03-0,25
<i>Penicillium</i> -arter	2	0,5-1
<i>Fusarium solani</i>	2	4-8
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0,03-0,5
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	1-2
<i>Curvularia lunata</i>	2	0,125-0,5
<i>Bipolaris australiensis</i>	2	0,01-0,06
<i>Rhinocladiella aquaspersa</i>	2	0,5-1

AmBisome liposomal er aktiv i dyremodeller mot: *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Candida krusei*, *Candida lusitaniae*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Trichosporon beigeli*, *Leishmania donovani*, *Leishmania infantum*.

Administrering av AmBisome liposomal i disse dyremodeller viste en forlenget overlevelse av infiserte dyr og en fjerning av mikroorganismer fra mål organene.

AmBisome liposomal er vist å være effektivt i dyremodeller av visceral leishmaniasis (forårsaket av *Leishmania infantum* og *Leishmania donovani*). Hos mus infisert med *Leishmania infantum* og behandlet med 3-7 doser av AmBisome liposomal 3 mg/kg, kurerte alle doseringsregimer av AmBisome liposomal musene raskere enn natriumstiboglukonat, og det ble ikke sett toksisitet. Hos mus infisert med *Leishmania donovani*, var AmBisome liposomal > 5 ganger så effektivt og > 25 ganger mindre toksisk enn amfotericin B.

Klinisk erfaring

Effekten til AmBisome liposomal er fastslått i en rekke kliniske studier for behandling av systemiske soppinfeksjoner, som empirisk behandling av feber av ukjent opphav hos nøytropene pasienter og for behandling av visceral leishmaniasis. Disse studiene inkluderer komparative randomiserte studier av AmBisome liposomal kontra konvensjonell amfotericin B ved bekreftede *Aspergillus*- og *Candida*-infeksjoner der effekten til disse legmidlene var likeverdige. Hos både voksne og pediatriske febrile nøytropene pasienter med antatt soppinfeksjon, viste resultatene fra en randomisert, dobbeltblindet klinisk studie at AmBisome liposomal administrert som 3 mg/kg/døgn er like effektiv som konvensjonell amfotericin B. Effekten til AmBisome liposomal ved behandling av visceral leishmaniasis er klart bekreftet i en stor populasjon av immunkompetente og immunsvekkede pasienter.

Invasive filamentøse soppinfeksjoner (Invasive Filamentous Fungal Infections – IFFI), inkludert *Aspergillus* spp.: Effekten til AmBisome liposomal er bekreftet i en prospektiv, randomisert multisenterstudie som førstelinjebehandling hos primært nøytropene voksne og barn med nedsatt immunforsvar (> 30 dager gamle) med påviste eller sannsynlige IFFI-er (AmBiLoad-studie). Pasienter ble overvåket i 12 uker. Et standard doseregime på 3 mg/kg/døgn (N=107) ble sammenlignet med et metningsdoseregime på 10 mg/kg/døgn (N=94) i de første 14 behandlingsdagene. Samlet positiv responsrate var 50 % av pasientene i standarddosegruppen og 46 % av pasientene i metningsdosegruppen i det modifiserte "intent-to-treat"-analysesettet. Forskjellene var ikke statistisk signifikante. Median tid til opphør av feber var lik i standarddose- og metningsdosegruppene (henholdsvis 6 og 5 dager). Tolv uker etter den første dosen av AmBisome liposomal var overlevelsen 72 % i standarddosegruppen og 59 % i metningsdosegruppen, en forskjell som ikke var statistisk signifikant.

Invasiv candidiasis: AmBisome liposomal (3 mg/kg/døgn) var like effektiv som Micafungin (100 mg/døgn [Kroppsvekt > 40 kg] eller 2 mg/kg/døgn [Kroppsvekt ≤ 40 kg]) som førstelinjebehandling av candidemi og invasiv candidiasis i en randomisert, dobbeltblindet, multinasjonal non-inferioritetsstudie hos voksne og barn. AmBisome liposomal og Micafungin ble administrert over en median varighet på 15 dager. Total positiv respons var 89,5 % (170/190) i AmBisome liposomal-gruppen og 89,6 % (181/202) i Micafungin-gruppen (pr. protokollanalyse). Den pediatriske understudien, som inkluderte 98 pasienter, hvorav 57 var <2 år gamle (inkludert 19 premature spedbarn), viste en total positiv responsrate på 88,1% (37/42) for AmBisome liposomal og 85,4 % (35/41) for Micafungin (pr. protokollanalyse).

Invasiv mucormykose: En retrospektiv analyse som dekker en 15-årsperiode inkluderte 59 pasienter med hematologiske maligniteter med påvist eller antatt mucormykose. Behandling var vellykket hos 16 pasienter (37 %): 9 av 39 pasienter som fikk konvensjonell amfotericin B (23 %) og 7 av de 12 pasientene som fikk AmBisome liposomal (58 %) responderte på behandlingen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske profilen til AmBisome liposomal er basert på serumkonsentrasjonen til amfotericin B og er signifikant forskjellig fra ikke-liposomalt amfotericin B.

Den farmakokinetiske profilen til AmBisome liposomal ble bestemt hos pasienter med febril nøytrofen cancer og hos benmarg transplanterte pasienter som fikk 1-2 timer lange infusjoner med en dosering på 1,0 til 7,5 mg/kg/dag i 3 til 20 dager.

Den gjennomsnittlige terminale halveringsstid ($t_{1/2 \beta}$) var ca. 7 timer, som kan forklares av retikuloendotelialt opptak. Den gjennomsnittlige AUC₀₋₂₄ ved steady state er ikke dose avhengig. Ved de tre lavere doser var økningen i AUC₀₋₂₄ ikke proporsjonal, og den er viktigere enn økning i dose. En tror dette skyldes retikuloendotelial metning og en derav følgende «reentry» av AmBisome liposomal til plasma compartmenten. En tydelig reduksjon av AUC₀₋₂₄ over tid ved den høyeste dose, kan være en indikasjon på en endring av disposisjonsprosessen (metabolisme og/eller eliminasjon). Den gjennomsnittlige clearance ved steady state var uavhengig av dose. De farmakokinetiske parametre til AmBisome liposomal (gjennomsnitt $\pm$ SD) etter første dose og ved steady state er vist i tabellen under.

Farmakokinetiske parametre AmBisome liposomal

Dose (mg/kg/dag)	1,0		2,5		5,0		7,5	
Dag	1 n = 8	Siste n = 7	1 n = 7	Siste n = 7	1 n = 12	Siste n = 9	1 n = 6	Siste n = 4
Parametre								
C _{max} (µg/ml)	7,3 $\pm$ 3,8	12,2 $\pm$ 4,9	17,2 $\pm$ 7,1	31,4 $\pm$ 17,8	57,6 $\pm$ 21,0	83,0 $\pm$ 35,2	83,7 $\pm$ 43,0	62,4 $\pm$ 17,7
AUC ₀₋₂₄ (µg x timer/ml)	27 $\pm$ 14	60 $\pm$ 20	65 $\pm$ 33	197 $\pm$ 183	269 $\pm$ 96	555 $\pm$ 311	476 $\pm$ 371	382 $\pm$ 148
t _{1/2} (timer)	10,7 $\pm$ 6,4	7,0 $\pm$ 2,1	8,1 $\pm$ 2,3	6,3 $\pm$ 2,0	6,4 $\pm$ 2,1	6,8 $\pm$ 2,1	8,5 $\pm$ 3,9	6,9 $\pm$ 0,9
V (l/kg)	0,58 $\pm$ 0,40	0,16 $\pm$ 0,04	0,69 $\pm$ 0,85	0,18 $\pm$ 0,13	0,22 $\pm$ 0,17	0,11 $\pm$ 0,08	0,26 $\pm$ 0,15	0,20 $\pm$ 0,07
V _{ss} (l/kg)	0,44 $\pm$ 0,27	0,14 $\pm$ 0,05	0,40 $\pm$ 0,37	0,16 $\pm$ 0,09	0,16 $\pm$ 0,10	0,10 $\pm$ 0,07	0,18 $\pm$ 0,10	0,17 $\pm$ 0,05
Cl (ml/timer/kg)	39 $\pm$ 22	17 $\pm$ 6	51 $\pm$ 44	22 $\pm$ 15	21 $\pm$ 14	11 $\pm$ 6	25 $\pm$ 22	20 $\pm$ 7

Distribusjon

Det gjennomsnittlige distribusjonsvolum (V) ved initial doser på 1,0 , 2,5 , 5,0 , og 7,5 mg/kg/dag var på samme nivå som det gjennomsnittlige distribusjonsvolum ved steady state (V_{ss}) kalkulert fra data etter administrasjon av en enkel dose. Steady state oppnås fort. Etter gjentatt administrasjon av AmBisome liposomal i de ulike doser, var verdiene for V tilsvarende til de korresponderende kalkulte verdier for V_{ss} på siste doseringsdag, noe som indikerer en ekstensiv fordeling utenfor plasma compartmenten. Til tross for variasjon forble gjennomsnittlig konsentrasjon av AmBisome liposomal relativt konstant med gjentatt dose administrasjon av samme dose varierende fra 1,0-7,5 mg/kg/dag. Dette indikerer at det ikke skjer noen akkumulasjon.

Metabolisme

Ikke kjent.

Utskillelse

Har ikke vært studert. På grunn av liposomenes størrelse skjer det ingen glomerulær filtrering eller eliminasjon via nyrene.

Nedsatt nyrefunksjon og dialysepasienter

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til AmBisome liposomal er ikke formelt undersøkt. Data antyder at dosejustering ikke er nødvendig hos pasienter som gjennomgår hemodialyse- eller filtrasjonsprosedyrer. Administrasjon av AmBisome liposomal bør likevel unngås under prosedyren.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I subkroniske toksisitetstudier med hunder (1 måned), kaniner (1 måned) og rotter (3 måneder) med doser tilsvarende, eller hos noen arter mindre enn, klinisk terapeutiske doser på 1 til 3 mg/kg/døgn, var

målorganene for AmBisome liposomal-toksisitet lever og nyrer, begge kjente målorganer for amfotericin B- toksisitet.

AmBisome liposomal ble funnet å være ikke-mutagent i bakterie- og mammalske systemer.

Karsinogenitetsstudier er ikke utført med AmBisome liposomal.

Det ble ikke registrert bivirkninger på reproduksjonsfunksjon hos hunn- eller hannrotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Hydrert soyafosfatidylkolin
Kolesterol
Distearoylfosfatidylglyserolnatrium
Sakkarose
Dinatriumsuksinatheksahydrat
Alfatokoferol
Natriumhydroksid (til pH-justering)
Saltsyre (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

AmBisome liposomal er ikke fysikalisk kompatibelt med natriumkloridoppløsninger og skal derfor ikke rekonstitueres med natriumkloridoppløsning. Natriumklorid skal ikke tilsettes til AmBisome liposomal rekonstituert dispersjon eller fortynnet dispersjon. Innhold av bakteriostatisk stoffer i oppløsningsvæsken f.eks. benzylalkohol, kan medføre presipitering av AmBisome liposomal.

AmBisome liposomal skal ikke administreres sammen med andre legemidler eller elektrolytter.

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Holdbarhet av AmBisome liposomal etter tilberedning

Da AmBisome liposomal ikke inneholder konserveringsmiddel, bør, sett fra en mikrobiologisk synsvinkel, rekonstituert og fortynnet dispersjon brukes umiddelbart. Oppbevaringstid og -betingelser før administrering er brukerens ansvar, men bør normalt ikke overstige 24 timer ved oppbevaring ved 2°C-8°C med mindre tilberedningen er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold (se kjemisk/fysikalisk holdbarhet under).

Kjemisk/fysikalisk holdbarhet er som følger:

Holdbarhet etter rekonstituering (stamoppløsning)

Hetteglass: 24 timer ved høyst 25°C under normale lysforhold

Hetteglass og polypropylensprøyte: opptil 7 døgn ved 2°C-8°C.

Skal ikke fryses.

Delvis brukte hetteglass SKAL IKKE OPPBEVARES til senere pasientbruk.

Holdbarhet etter fortynning med dekstrose infusjonsvæske

Infusjonspose (PVC eller polyolefin) oppbevares ved høyst 25°C under normale lysforhold eller ved 2°C – 8°C. Skal ikke fryses. Se tabell nedenfor for anbefalinger.

Infusjonsvæske, dispersjon	Fortynning	Konsentrasjon av	Maksimal	Maksimal
----------------------------	------------	------------------	----------	----------

		amfotericin B mg/ml	oppbevarings- tid ved 2°C-8°C	oppbevarings- tid ved 25±2°C
Dekstrose 5 %	1:2	2,0	7 døgn	3 døgn
	1:8	0,5	7 døgn	3 døgn
	1:20	0,2	4 døgn	1 døgn
Dekstrose 10 %	1:2	2,0	2 døgn	3 døgn
Dekstrose 20 %	1:2	2,0	2 døgn	3 døgn

6.4 Oppbevaringsbetingelser

AmBisome liposomal pulver til infusjonsvæske, dispersjon:
Oppbevares ved høyst 25 °C.

Oppbevaringsbetingelser for rekonstituert og fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass 10 x 50 mg (10 hetteglass er pakket med ti 5 mikrometerfilter).

AmBisome liposomal leveres i 20 ml sterile hetteglass av type I-glass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

LES HELE DETTE AVSNITTET NØYE FØR REKONSTITUERING.

AmBisome liposomal kan IKKE byttes ut med andre amfotericinpreparater.

AmBisome liposomal skal rekonstitueres med sterilt vann til injeksjonsvæsker (uten bakteriostatisk middel) og kun fortynnes med dekstroseinfusjonsvæske (5 %, 10 % eller 20 %).

Bruk av andre oppløsninger enn de anbefalte, eller nærvær av et bakteriostatisk middel (f.eks. benzylalkohol) i oppløsningen, kan medføre presipitering av AmBisome liposomal.

AmBisome liposomal er IKKE kompatibelt med natriumkloridoppløsninger og skal derfor ikke rekonstitueres eller fortynnes med natriumkloridoppløsning eller gis via en intravenøs slange som tidligere er brukt til natriumkloridoppløsning, hvis ikke den først skylles med dekstroseinfusjonsvæske (5 %, 10 % eller 20 %). Hvis dette ikke er mulig, skal AmBisome liposomal gis via en separat slange.

Bland IKKE AmBisome liposomal med andre legemidler eller elektrolytter.

Aseptisk teknikk skal brukes ved all håndtering, da det ikke er konserveringsmiddel eller bakteriostatisk middel i AmBisome liposomal, eller i materialer spesifisert for rekonstituering og fortynning.

Hetteglass med AmBisome liposomal inneholdende 50 mg amfotericin tilberedes som følger:

1. Tilsett 12 ml sterilt vann til injeksjonsvæsker til hvert AmBisome liposomal hetteglass, for å få en oppløsning med 4 mg/ml amfotericin.
2. UMIDDELBART etter tilsetning av vann RYSTES HETTEGLASSET KRAFTIG i 30 sekunder for å få en fullstendig dispersjon av AmBisome liposomal. Etter rekonstituering er konsentratet en delvis blakket, gul dispersjon. Inspiser hetteglasset visuelt for partikler og fortsett rystingen inntil en fullstendig dispersjon er oppnådd. Skal ikke brukes ved tegn til presipitering av fremmedpartikler.
3. Beregn mengden av rekonstituert (4 mg/ml) AmBisome liposomal som skal fortynnes videre (se tabell nedenfor).
4. Infusjonsvæsken oppnås ved at 1 del rekonstituert AmBisome liposomal dispersjon fortynnes med mellom én (1) og nitten (19) volumdeler dekstroseinfusjonsvæske (5 %, 10 % eller 20 %), til en endelig konsentrasjon i det anbefalte området på 2,00 mg/ml til 0,20 mg/ml amfotericin som AmBisome liposomal (se tabell nedenfor).
5. Trekk opp beregnet volum av rekonstituert AmBisome liposomal i en steril sprøyte. Filtrér dispersjonen gjennom det medfølgende 5-mikrometer filter over i en steril beholder med riktig mengde dekstroseinfusjonsvæske (5 %, 10 % eller 20 %).

Ved behov kan et infusjonsfilter brukes ved intravenøs infusjon av AmBisome liposomal. Filterets gjennomsnittlige porestørrelse må ikke være mindre enn 1,0 mikrometer.

Eksempel på tilberedning av AmBisome liposomal injeksjonsvæske, dispersjon i en dose på 3 mg/kg/døgn i 5 %dekstroseinfusjonsvæske.

Vekt (kg)	Antall hetteglass	Mengde AmBisome liposomal (mg) som skal trekkes opp til videre fortynning	Volum rekonstituert AmBisome liposomal (ml)*	Til en konsentrasjon på 0,2 mg/ml (1:20 fortynning)		Til en konsentrasjon på 2,0 mg/ml (1:2 fortynning)	
				Volum 5 % dekstrose (ml)	Totalvolum (ml, AmBisome liposomal pluss 5 % dekstrose)	Volum 5 % dekstrose (ml)	Totalvolum (ml, AmBisome liposomal pluss 5 % dekstrose)
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

*Hvert hetteglass med AmBisome liposomal rekonstitueres med 12 ml vann til injeksjonsvæsker til en konsentrasjon på 4 mg/ml amfotericin B.

Delvis brukte hetteglass skal ikke oppbevares til senere pasientbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

97-1875

9. DATO FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mars 2000

Dato for siste fornyelse: 18. mars 2010

10. OPPDATERINGSDATO

15.10.2024