

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

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

AmBisome Liposomal 50 mg prášek pro infuzní disperzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 50 mg amfotericinu (50 000 jednotek) enkapsulovaného v lipozomech. Po rekonstituci koncentrát obsahuje 4 mg amfotericinu B v 1 ml.

Pomocná látka se známým účinkem

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sterilní, prášek pro infuzní disperzi.

Žlutý lyofilizát ve formě koláče nebo prášku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

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

- Léčbě těžkých systémových a/nebo orgánových mykóz.
- Léčbě viscerální leishmaniózy u imunokompetentních dospělých i pediatrických pacientů.
- Empirická léčba předpokládaných mykotických infekcí u pacientů s febrilní neutropenií, kteří neodpověděli na terapii širokospektrými antibiotiky a u nichž provedená vhodná vyšetření nevedla k identifikaci bakteriální nebo virové příčiny.

Infekce úspěšně léčené přípravkem AmBisome zahrnují diseminovanou kandidózu, aspergilózu, mukormykózu, chronický mycetom, kryptokokovou meningitidu a viscerální leishmaniózu.

Přípravek AmBisome by se neměl používat k léčbě běžných klinicky inaparentních forem mykotických onemocnění, u kterých jsou pouze pozitivní kožní a serologická vyšetření.

4.2 Dávkování a způsob podání

Nezaměnitelnost přípravků obsahujících amfotericin

Různé přípravky s obsahem amfotericinu (deoxycholát sodný, lipozomální, lipidový komplex) nejsou rovnocenné s ohledem na jejich farmakodynamiku, farmakokinetiku a dávkování, a proto se nemají při použití zaměňovat, aniž by se tyto rozdíly zohlednily. Před podáním se má ověřit obchodní název, běžný název a dávkování.

Pokud je přípravek AmBisome podáván v dávce doporučené pro amfotericin B deoxycholát, existuje riziko poddávkování.

Dávkování

Kdykoliv během léčby přípravkem AmBisome se může objevit anafylaxe a anafylaktoidní reakce, proto má být pacient během každé léčby přípravkem AmBisome pečlivě monitorován (viz bod 4.4).

Léčba mykóz

Léčba se obvykle zahajuje v denní dávce 3 až 5 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu minimálně 14 dnů. Dávkování amfotericinu B v přípravku AmBisome musí být přizpůsobeno specifickým požadavkům každého pacienta.

Mukormykóza

Doporučená zahajovací dávka v případě podezření nebo potvrzení infekce je 5 až 10 mg/kg/den. U pacientů s postižením mozku nebo po orgánové transplantaci je dávka 10 mg/kg/den. Vyhněte se pomalé eskalaci dávky. Trvání léčby se určuje u každého pacienta individuálně. V klinické praxi léčba běžně trvá až 6-8 týdnů, u hlubokých infekcí nebo v případech prolongované chemoterapie nebo neutropenie může být vyžadována delší doba léčby.

Ačkoliv v klinických hodnoceních i klinické praxi byly používány dávky vyšší než 5 mg/kg a až do maximální dávky 10 mg/kg, údaje o bezpečnosti a účinnosti přípravku AmBisome v těchto vyšších dávkách u léčby mukormykózy jsou omezené. Proto se má u každého pacienta zvážit individuální poměr přínosů a rizik, aby se zjistilo, zda potenciální přínosy léčby převažují známé zvýšené riziko toxicity při vyšších dávkách přípravku AmBisome (viz bod 4.4).

Kryptokoková meningitida spojená s infekcí HIV

Podajte jednorázovou dávku 10 mg/kg přípravku AmBisome první den, v kombinaci s 100 mg/kg flucytosinu a 1200 mg flukonazolu denně, oba podávány po dobu 14 dnů. Po 2týdenním indukčním období mají pacienti dostávat 800 mg flukonazolu denně po dobu 8 týdnů a poté dávku 200 mg denně podle uvážení ošetřujícího lékaře.

Léčba viscerální leishmaniózy

Při léčbě viscerální leishmaniózy může být podána celková dávka 21-30 mg/kg tělesné hmotnosti během 10-21 dnů. Konkrétní údaje o optimálním dávkování a případném rozvoji rezistence nejsou dosud úplné. Přípravek se má podávat pod přísným lékařským dozorem.

Empirická léčba febrilní neutropenie

Doporučená denní dávka je 3 až 5 mg/kg tělesné hmotnosti denně. Léčba má pokračovat, dokud nebude naměřená tělesná teplota normalizována po dobu tří po sobě následujících dnů. V každém případě má být léčba ukončena po maximálně 42 dnech.

Pediatrická populace

Přípravkem AmBisome byly úspěšně léčeny systémové mykózy a předpokládané mykotické infekce u dětí s febrilní neutropenií, aniž by byly hlášeny neobvyklé nežádoucí účinky.

Byla provedena klinická hodnocení s přípravkem AmBisome u pediatrických pacientů od jednoho měsíce do 18 let věku. Dávky podávané v těchto klinických hodnoceních byly, stejně jako u dospělých, počítány v mg/kg tělesné hmotnosti dítěte.

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o účinnosti a bezpečnosti u dětí mladších jednoho měsíce. Podání přípravku AmBisome u dětí mladších jednoho měsíce není doporučeno.

Starší pacienti

Není nutná žádná úprava dávky ani frekvence podání.

Porucha funkce ledvin

Přípravek AmBisome byl v rámci klinických hodnocení podáván velkému počtu pacientů s již existující poruchou funkce ledvin v zahajovacích dávkách pohybujících se v rozmezí 1-3 mg/kg/den a nebyly nutné žádné úpravy dávky ani frekvence podání (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Nejsou dostupné žádné údaje, na jejichž základě by bylo možné stanovit doporučenou dávku u pacientů s poruchou funkce jater (viz bod 4.4).

Způsob podání

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

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Anafylaxe a anafylaktoidní reakce

V souvislosti s infuzí přípravku AmBisome byly hlášeny anafylaktické a anafylaktoidní reakce. Během podávání léčivých přípravků obsahujících amfotericin, včetně přípravku AmBisome, se mohou vyskytnout reakce typu alergie, včetně závažných reakcí souvisejících s infuzí (viz bod 4.8). Proto má být každá dávka přípravku AmBisome podávána v infuzi po dobu 30-60 minut a pacient má být pokaždé pečlivě monitorován. Pokud se objeví závažná alergická, anafylaktická nebo anafylaktoidní reakce, je nutno infuzi ukončit a pacientovi už žádnou další infuzi přípravku AmBisome nepodávat.

Reakce související s infuzí

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

Renální toxicita

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

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

Zejména v případech, kdy je vyžadována delší léčba, je třeba zvýšené opatrnosti. Alespoň jednou týdně má být provedeno pravidelné laboratorní vyšetření hladiny elektrolytů v séru, zejména pak draslíku a hořčíku, stejně jako ukazatelů renálních a jaterních funkcí a krvetvorby. U těchto pacientů mají být renální funkce pečlivě monitorovány. Vzhledem k riziku vzniku hypokalémie během podávání přípravku AmBisome, může být vyžadována vhodná suplementace draslíku. Pokud dojde ke klinicky významnému snížení renálních funkcí nebo ke zhoršení ostatních parametrů, má se zvážit snížení dávky, přerušení léčby nebo její trvalé ukončení. Byly hlášeny případy hyperkalémie (některé z nich vedly k arytmiím a srdeční zástavě). Většina z nich se vyskytla u pacientů s poruchou funkce ledvin a v některých případech po suplementaci draslíku u pacientů s předchozí hypokalémií. Z těchto důvodů

mají být před léčbou a během léčby prováděna pravidelná vyšetření ukazatelů renálních funkcí a hladiny draslíku. Zvláště důležitá jsou tato vyšetření u pacientů s již existujícím onemocněním ledvin, kteří již prodělali selhání ledvin, nebo u pacientů současně užívajících nefrotoxické léky (viz bod 4.5).

Plicní toxicita

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

Pacienti s diabetem mellitem

Jedna injekční lahvička přípravku AmBisome obsahuje přibližně 900 mg sacharózy. K tomu je třeba přihlídnout při léčbě pacientů s diabetem mellitem.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Nefrotoxické léčivé přípravky

Souběžné podávání přípravku AmBisome s ostatními nefrotoxickými léky (např. cyklosporin, aminoglykosidy, polymyxiny, takrolimus a pentamidin) může u některých pacientů zvýšit potenciál renální toxicity indukované léčbou. Nicméně u pacientů léčených souběžně cyklosporinem a/nebo aminoglykosidy byl přípravek AmBisome spojen s významně nižší nefrotoxicitou v porovnání s amfotericinem B. U pacientů léčených současně přípravkem AmBisome a jakýmkoliv nefrotoxickým lékem je doporučen pravidelný monitoring renálních funkcí.

Kortikosteroidy, kortikotropin (ACTH) a diuretika

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

Digitalisové glykosidy

Hypokalémie indukovaná přípravkem AmBisome může zesilovat digitalisovou toxicitu.

Svalová relaxancia

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

Antimykotika

Přestože byl hlášen synergický účinek amfotericinu a flucytosinu, jejich současné podávání může zvýšit toxicitu flucytosinu, způsobenou možným zvýšením jeho vychytávání buňkami a/nebo narušením jeho vylučování ledvinami, proto se má u každého pacienta zvážit individuální poměr přínosů a rizik.

Antineoplastické přípravky

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

Transfuze leukocytů

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Bezpečnost přípravku AmBisome u těhotných žen nebyla stanovena.

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

Podání přípravku AmBisome v těhotenství je možné pouze v případě, že přínosy léčby převyšují potenciální rizika pro matku a plod.

Kojení

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

Fertilita

Studie na zvířatech nenaznačují přímé ani nepřímé škodlivé účinky na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny pro přípravek AmBisome během klinických studií a postmarketingového sledování. Frekvence je založena na analýze dat ze sdružených klinických hodnocení s 688 pacienty léčenými přípravkem AmBisome, četnost nežádoucích účinků z postmarketingového použití není známa. Nežádoucí účinky jsou uvedené níže dle tříd orgánových systémů terminologie MedDRA a frekvence. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle klesající závažnosti.

Frekvence jsou definovány následovně: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systému	Nežádoucí účinek	Frekvence
Poruchy krve a lymfatického systému		
	Trombocytopenie	Méně časté
	Anemie	Není známo
Poruchy imunitního systému		
	Anafylaktoidní reakce	Méně časté
	Anafylaktické reakce	Není známo
	Hypersenzitivita	
Poruchy metabolismu a výživy		
	Hypokalémie	Velmi časté
	Hyponatrémie	Časté
	Hypokalcémie	
	Hypomagnezémie	
	Hyperglykémie	
	Hyperkalémie	

Poruchy nervového systému		
	Bolest hlavy	Časté
	Křeče	Méně časté
Srdeční poruchy		
	Tachykardie	Časté
	Srdeční zástava	Není známo
	Srdeční arytmie	
Cévní poruchy		
	Hypotenze	Časté
	Vazodilatace	
	Návaly horka (flushing)	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
	Dyspnoe	Časté
	Bronchospasmus	Méně časté
Gastrointestinální poruchy		
	Nauzea	Velmi časté
	Zvracení	
	Průjem	Časté
	Bolest břicha	
Poruchy jater a žlučových cest		
	Abnormální testy jaterních funkcí	Časté
	Hyperbilirubinemie	
	Zvýšená alkalická fosfatáza	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		
	Kožní vyrážka	Časté
	Angioneurotický edém	Není známo
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
	Bolest zad	Časté
	Rhabdomyolýza (spojená s hypokalemií)	Není známo
	Muskuloskeletální bolest (popisovaná jako artralgie nebo bolest kostí)	
Poruchy ledvin a močových cest		
	Zvýšený kreatinin	Časté
	Zvýšena urea v krvi	
	Renální selhání	Není známo
	Renální insuficience	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
	Zimnice	Velmi časté
	Horečka	
	Bolest na hrudi	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reakce související s infuzí

Nejčastější reakce související s infuzí očekávané během podání přípravku AmBisome jsou horečka a třesavka/zimnice. Méně časté reakce související s infuzí se mohou projevovat jedním nebo i více z následujících příznaků: pocit tísně nebo bolest na hrudi, dyspnoe, bronchospasmus, návaly horka (flushing), tachykardie, hypotenze a muskuloskeletální bolest (popisovaná jako artralgie, bolest zad nebo bolest kostí). Příznaky se rychle upraví po zastavení infuze a nemusí se objevit při každém dalším podání nebo při snížené rychlosti infuze (trvající déle než 2 hodiny). Reakcím souvisejícím s infuzí je možné předejít podáním premedikace. Závažné reakce související s infuzí však mohou vyžadovat trvalé ukončení léčby přípravkem AmBisome (viz bod 4.4)

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

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

Randomizovaná klinická studie fáze III hodnotila podání jednorázové dávky 10 mg/kg přípravku AmBisome společně s 14denním podáváním flucytosinu a flukonazolu ve srovnání s kontrolní skupinou (1týdenní podávání konvenčního amfotericinu B s flucytosinem následované 1týdenním podáváním flukonazolu) při léčbě kryptokokové meningitidy spojené s infekcí HIV. Pacienti léčení přípravkem AmBisome zaznamenali méně nežádoucích účinků 3. nebo 4. stupně ve srovnání s kontrolní skupinou. Bezpečnostní profil pozorovaný u této populace pacientů byl v souladu s celkovým bezpečnostním profilem přípravku AmBisome.

Renální toxicita

Určitý stupeň nefrotoxicity se vyskytuje u většiny pacientů léčených konvenčním amfotericinem B podávaným intravenózně. Ve dvojité zaslepené klinické studii u 687 pacientů byla incidence nefrotoxicity u léčby přípravkem AmBisome (měřeno jako více než dvojnásobné zvýšení sérové hladiny kreatininu oproti výchozímu stavu) přibližně poloviční v porovnání s konvenčním amfotericinem B. V jiném dvojité zaslepeném klinickém hodnocení zahrnujícím 244 pacientů byla incidence nefrotoxicity u léčby přípravkem AmBisome (měřeno jako více než dvojnásobné zvýšení sérové hladiny kreatininu oproti výchozímu stavu) přibližně poloviční v porovnání s lipidovým komplexem amfotericinu B.

Interference s chemickou analýzou fosforu

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <https://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Toxicita akutního předávkování přípravkem AmBisome nebyla definována. Pokud mohlo dojít k předávkování, okamžitě zastavte podávání léku. Je třeba pečlivě monitorovat klinický stav, včetně renálních a jaterních funkcí, hladiny elektrolytů v séru a krevní obraz. Hemodialýza ani peritoneální dialýza nemá zřejmě na eliminaci přípravku AmBisome vliv.

Speciální populace (včetně pediatrické populace)

Nejsou dostupné žádné další údaje pro speciální populace.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

ATC klasifikace

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

Mechanismus účinku a farmakodynamické účinky

Amfotericin B je makrocyclické, polyenové, antimykotické antibiotikum, produkované *Streptomyces nodosus*. Amfotericin B je fungistatický nebo fungicidní, v závislosti na dosažené koncentraci v tělních tekutinách a na citlivosti plísň. Předpokládá se, že účinek je dán vazbou molekuly na steroly přítomné v buněčné membráně plísně, která způsobí změnu její propustnosti a únik různých malých molekul z buňky. Buněčné membrány savců také obsahují steroly, což nasvědčuje, že poškození lidských buněk a buněk plísně amfotericinem B je podmíněno stejným mechanismem. Lipofilní část amfotericinu umožňuje integraci molekuly do lipidové dvojvrstvy lipozomů. Lipozomy jsou uzavřené, kulovité váčky tvořené různými amfifilními látkami, jako jsou fosfolipidy. Ty se ve vodních roztocích uspořádávají do dvojvrstevné membrány.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost přípravku AmBisome byla prokázána v řadě klinických hodnocení léčby systémových mykotických infekcí, empirické léčby horečky neznámého původu u neutropenních pacientů a léčby viscerální leishmaniózy. Jsou mezi nimi komparativní, randomizovaná klinická hodnocení porovnávající přípravek AmBisome s konvenčním amfotericinem B u potvrzených infekcí způsobené rodem *Aspergillus* a *Candida*, ve kterých byla účinnost obou léčivých přípravků stejná. Výsledky randomizovaného, dvojitě zaslepeného klinického hodnocení, které zahrnovalo jak dospělé, tak i dětské pacienty s febrilní neutropenií a předpokládanou mykotickou infekcí, ukázaly, že přípravek AmBisome v dávce 3 mg/kg/den je stejně účinný jako konvenční amfotericin B. Účinnost přípravku AmBisome v léčbě viscerální leishmaniózy byla jasně prokázána u široké populace imunokompetentních a imunokompromitovaných pacientů.

Invazivní mykotické infekce způsobené filamentózními plísněmi (IFFI), včetně Aspergillus spp.

Účinnost přípravku AmBisome byla prokázána v prospektivní, randomizované, multicentrické klinické studii léčby v první linii u imunokompromitovaných, většinou neutropenních, dospělých a dětí (> 30 dnů starých) s potvrzenou nebo pravděpodobnou IFFI (klinické hodnocení AmBiLoad).

Pacienti byli monitorováni po dobu 12 týdnů. Porovnával se standardní dávkovací režim 3 mg/kg/den (n = 107) s režimem s nasycovací dávkou 10 mg/kg/den (n = 94) po dobu prvních 14 dnů léčby. Podle analýzy modifikované populace podle původního léčebného záměru dosáhla míra příznivé celkové odpovědi 50 % u subjektů ve skupině se standardním dávkovacím režimem a 46 % u subjektů ve skupině s režimem s nasycovací dávkou. Rozdíly nebyly statisticky významné. Medián času do úpravy horečky byl ve skupině se standardní dávkou a ve skupině s nasycovací dávkou podobný (6, respektive 5 dnů). Dvanáct týdnů po podání první dávky přípravku AmBisome přežívalo 72 % pacientů ve skupině se standardním dávkovacím režimem a 59 % ve skupině s nasycovací dávkou. Rozdíl nebyl statisticky významný.

Invazivní kandidóza

V první linii léčby kandidémie a invazivní kandidózy v randomizované, dvojitě zaslepené, mezinárodní studii noninferiority u dospělých a dětí byl přípravek AmBisome (3 mg/kg/den) stejně účinný jako mikafungin (100 mg/den [tělesná hmotnost > 40 kg] nebo 2 mg/kg/den [tělesná hmotnost ≤ 40 kg]). Medián trvání léčby přípravku AmBisome a mikafunginu byl 15 dnů. Příznivá celková odpověď činila 89,5 % (170/190) ve skupině s přípravkem AmBisome a 89,6 % (181/202) ve skupině s mikafunginem (analýza populace dle protokolu). V pediatrické podstudii, do které bylo zařazeno 98 pacientů, z nichž 57 bylo < 2 roky (včetně 19 předčasně narozených dětí), byla prokázána příznivá celková míra odpovědi 88,1 % (37/42) pro přípravek AmBisome a 85,4 % (35/41) pro mikafungin (analýza populace dle protokolu).

Invazivní mukormykóza (zygomykóza)

Neexistují rozsáhlá randomizovaná klinická hodnocení léčby mukormykózy.

Pracovní skupina pro zygomykózu v rámci Evropské konfederace lékařské mykologie (ECMM) prospektivně sbírala případy pacientů se zygomykózou, kdy 130 pacientů dostávalo lipozomální amfotericin B (L-AMB) v první linii léčby, a to buď samostatně (68) nebo v kombinaci. Míra přežití

u pacientů, kteří ho dostali jako jedinou antimykotickou léčbu, byla 68 %. Medián trvání léčby u vyléčených pacientů činil 55 dnů (rozmezí 14-169 dnů) a medián denní dávky byl 5 mg/kg (rozmezí 3-10 mg/kg). (Skiada et al; Clin Microbiol Infect 2011;17 (12):1859-67)

V prospektivní pilotní klinické studii s vysokou dávkou (10 mg/kg/den) lipozomálního amfotericinu B v iniciační léčbě mukormykózy byl u 29 pacientů dostávajících dávku 10 mg/kg/den medián trvání léčby 13,5 dne (rozmezí 0-28 dnů). Primárním cílovým parametrem bylo dosažení léčebné odpovědi po 4 týdnech nebo na konci léčby (pokud to bylo dříve), přičemž 12 (36 %) z 33 hodnotitelných pacientů odpovědělo na léčbu a 18 % dosáhlo kompletní odpovědi. Míra odpovědi se po 12 týdnech zvýšila na 45 %. Míra přežití po 12 týdnech byla 62 % a po 24 týdnech 47 %. (Lanternier et al; J Antimicrob Chemother 2015; 70(11):3116-23)

Kryptokoková meningitida

Randomizovaná klinická studie fáze III hodnotila podání jednorázové dávky 10 mg/kg přípravku AmBisome společně s 14denním podáváním flucytosinu a flukonazolu ve srovnání s kontrolní skupinou (1týdenní podávání konvenčního amfotericinu B s flucytosinem následované 1týdenním podáváním flukonazolu) při léčbě kryptokokové meningitidy spojené s infekcí HIV.

Pacienti byli randomizováni (1:1), aby dostávali buď jednorázovou dávku (10 mg/kg) přípravku AmBisome společně s flucytosinem (100 mg/kg/den) a flukonazolem (1200 mg/den) během 14 dnů nebo amfotericin B deoxycholát (1 mg/kg/den) společně s flucytosinem (100 mg/kg/den) po dobu 7 dnů a následně s flukonazolem (1200 mg/den) během 8. až 14. dne. Po 2týdenním indukčním období všichni pacienti dostávali flukonazol v dávce 800 mg denně po dobu 8 týdnů a poté v dávce 200 mg denně. Antiretrovirová terapie byla zahájena, znovu zahájena nebo převedena na novou antiretrovirovou terapii s jiným přípravkem během 4. až 6. týdne a byla zvolena v souladu s národními pokyny.

Primárním cílovým parametrem byla smrt z jakékoli příčiny 10 týdnů po randomizaci. Studie dospěla k závěru, že jednorázová dávka lipozomálního amfotericinu B v kombinaci s flucytosinem a flukonazolem byla noninferiorní k léčbě kryptokokové meningitidy související s infekcí HIV, kterou doporučuje WHO, a byla spojena s menším počtem nežádoucích účinků.

Pediatrická populace

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil přípravku AmBisome (lipozomální amfotericin B, L-AmB) byl určen na základě celkové koncentrace amfotericinu B v plazmě u onkologických pacientů s febrilní neutropenií a u pacientů po transplantaci kostní dřeně, kterým byly podávány jednu hodinu trvající infuze L-AmB v dávce od 1,0 do 7,5 mg/kg/den po dobu 3 až 20 dnů. L-AmB má významně odlišný farmakokinetický profil od profilu konvenčního amfotericinu B uváděného v literatuře, s vyššími plazmatickými koncentracemi amfotericinu B (C_{max}) a zvýšenou expozicí (AUC₀₋₂₄) v porovnání s konvenčním amfotericinem B. Po podání první dávky a poslední dávky se farmakokinetické parametry amfotericinu B (průměr ± standardní odchylka) pohybovaly v rozmezí od:

C _{max}	7,3 µg/ml (± 3,8) do 83,7 µg/ml (± 43,0)
T _{1/2}	6,3 h (± 2,0) do 10,7 h (± 6,4)
AUC ₀₋₂₄	27 µg.h/ml (± 14) do 555 µg.h/ml (± 311)
Clearance (Cl)	11 ml/h/kg (± 6) do 51 ml/h/kg (± 44)
Distribuční objem (V _{ss})	0,10 l/kg (± 0,07) do 0,44 l/kg (± 0,27)

Minimální a maximální farmakokinetické hodnoty nemusí nutně souviset s nejnižšími, respektive nejvyššími dávkami. Ustáleného stavu po podání lipozomálního amfotericinu B (L-AmB) bylo dosaženo rychle (obvykle během 4 dnů podávání léku).

Absorpce

Farmakokinetika amfotericinu B je po podání první dávky L-AmB nelineární, a proto je koncentrace amfotericinu B vyšší, než odpovídá zvýšení dávky. Předpokládá se, že tato neproporcionální odpověď je způsobena saturací retikuloendoteliálního clearance L-AmB. Po opakovaných podání léku v dávkách od 1,0 do 7,5 mg/kg/den nebyla pozorována jeho významná akumulace v krevní plazmě.

Distribuce

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

Eliminace

Po opakovaném podání L-AmB byl konečný poločas eliminace ($t_{1/2\beta}$) amfotericinu B přibližně 7 hodin. Exkrece L-AmB nebyla zkoumána.

Metabolismus

Není známo, jakými cestami jsou amfotericin B a L-AmB metabolizovány. Vzhledem k velikosti lipozomů nedochází ke glomerulární filtraci ani renální eliminaci L-AmB, čímž nedochází k interakci amfotericinu B s buňkami distálních tubulů a je tak snížen potenciál pro nefrotoxicitu, která byla pozorována u konvenčního amfotericinu B.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

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

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Mechanismus rezistence

Primární rezistence, i když je vzácná, může být způsobena hlavně poklesem ergosterolu nebo změnou cílového lipidu, které vedou ke snížené vazbě amfotericinu B na buněčnou membránu.

Breakpointy

Breakpointy EUCAST pro L-AmB nebyly dosud staveny, nicméně citlivost na L-AmB se může lišit od citlivosti na amfotericin B deoxycholát.

Amfotericin B, antimykotická složka L-AmB, je *in vitro* účinný proti mnoha druhům plísní, většině kmenů *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp*, *Blastomyces dermatidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii* a *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium marneffi* a zástupcům plísní ze skupiny mukormycet, včetně *Mucor mucedo*, *Rhizomucor* a *Rhizopus oryzae*.

Zdá se, že většina klinicky důležitých druhů plísní je na amfotericin B citlivá, nicméně byly hlášeny vzácné případy primární rezistence, například u některých kmenů *S. schenckii*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis* a *Aspergillus terreus*.

L-AmB se ukázal být účinný na zvířecích modelech viscerální leishmaniózy (způsobené *Leishmania infantum* a *Leishmania donovani*).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích subchronické toxicity u psů (1 měsíc), králíků (1 měsíc) a potkanů (3 měsíce) s dávkami rovnými nebo, u některých druhů, nižšími než jsou klinické terapeutické dávky od 1 do 3 mg/kg/den, byly toxicitou L-AmB zasaženy játra a ledviny a také byla pozorována trombocytopenie. Jde o známé cíle toxicity amfotericinu B.

L-AmB neměl v bakteriálních a savčích systémech mutagenní účinky.

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity L-AmB.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenovaný sojový fosfatidylcholin

Cholesterol

Distearoylfosfatidylglycerol (sodná sůl)

Alfa-tokoferol

Sacharóza

Sukcinát disodný hexahydrát

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

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

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

6.3 Doba použitelnosti

4 roky

Po prvním otevření přípravku AmBisome

Přípravek AmBisome neobsahuje žádnou bakteriostatickou látku, z mikrobiologického hlediska má být proto přípravek po rekonstituci nebo naředění použit okamžitě.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2-8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných aseptických podmínek.

Chemickou a fyzikální stabilitu po otevření přípravku AmBisome před jeho použitím ukazují následující údaje:

Doba použitelnosti po rekonstituci

Skleněné injekční lahvičky po dobu 24 hodin při teplotě 25 ± 2 °C a na denním světle.

Skleněné injekční lahvičky a polypropylenové injekční stříkačky po dobu až 7 dnů při teplotě 2-8 °C.

Chraňte před mrazem.

NEUCHOVÁVEJTE částečně spotřebované injekční lahvičky pro další použití.

Doba použitelnosti po naředění s dextrózou

PVC nebo polyolefinové infuzní vaky při teplotě 25 ± 2 °C na denním světle nebo při teplotě 2-8 °C. Chraňte před mrazem. Doporučení pro ředění viz tabulka níže.

Ředidlo	Ředění	Koncentrace amfotericinu B mg/ml	Maximální doba skladování při teplotě 2-8 °C	Maximální doba skladování při teplotě 25 ± 2 °C
5% dextróza ve vodě (D5W)	1:2	2,0	7 dnů	48 hodin
	1:8	0,5	7 dnů	48 hodin
	1:20	0,2	4 dny	24 hodin
10% dextróza ve vodě (D10W)	1:2	2,0	48 hodin	72 hodin
20% dextróza ve vodě (D20W)	1:2	2,0	48 hodin	72 hodin

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neotevřené injekční lahvičky přípravku AmBisome

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

PŘED ZAHÁJENÍM REKONSTITUCE SI, PROSÍM, PEČLIVĚ PŘEČTĚTE CELÝ TENTO BOD A BOD 4.4

Přípravek AmBisome není ekvivalentní s ostatními přípravky obsahujícími amfotericin (viz bod 4.2).

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

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

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

Přípravek AmBisome NEMÍCHEJTE s jinými léčivými přípravky nebo elektrolyty.

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

Přípravek AmBisome musí být rekonstituován pouze řádně proškoleným personálem.

Infuzní roztok z injekční lahvičky přípravku AmBisome obsahující 50 mg amfotericinu B se připravuje následovně:

Pokud potřebujete rekonstituovat více než jednu injekční lahvičku, **dokončete celý proces rekonstituce a dispergace pro jednu lahvičku**, než přidáte sterilní vodu do další lahvičky.

1. Přidejte 12 ml sterilní vody pro injekci do každé injekční lahvičky s přípravkem AmBisome, čímž získáte přípravek obsahující 4 mg amfotericinu B v 1 ml.
2. IHNED po přidání vody pro injekci LAHVIČKU DŮKLADNĚ PROTŘEPEJTE po dobu 30 sekund, až vznikne disperze přípravku AmBisome. Po rekonstituci je koncentrát průsvitnou žlutou disperzí. Zrakem zkontrolujte, zda injekční lahvička neobsahuje částice a v protřepávání pokračujte až do dosažení úplné disperze. Koncentrát nepoužívejte, pokud obsahuje sraženiny nebo v něm jsou jiné cizí částice.
3. Vypočítejte množství rekonstituovaného (4 mg/ml) přípravku AmBisome, které bude dále naředěno (viz tabulka níže).
4. Infuzní roztok se získá rozpuštěním rekonstituovaného přípravku AmBisome s jedním (1) až devatenácti (19) objemovými díly roztoku dextrózy (5%, 10% nebo 20%) pro infuzi, přičemž konečná koncentrace bude v doporučeném rozmezí od 2,00 mg/ml do 0,20 mg/ml amfotericinu v přípravku AmBisome (viz tabulka níže).
5. Odeberte vypočítaný objem rekonstituovaného přípravku AmBisome do sterilní injekční stříkačky. Za použití přiloženého filtru s velikostí pórů 5 mikronů přeneste přípravek AmBisome do sterilní nádoby se správným množstvím roztoku dextrózy (5%, 10% nebo 20%) pro infuzi.

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

Příklad přípravy infuzní disperze přípravku AmBisome v dávce 3 mg/kg/den v 5% roztoku dextrózy pro infuzi.

Hmotnost (kg)	Počet injekčních lahviček	Množství přípravku AmBisome (mg), které má být odebráno pro další ředění	Objem rekonstituovaného přípravku AmBisome (ml)*	Pro přípravu koncentrace 0,2 mg/ml (ředění 1/20)		Pro přípravu koncentrace 2,0 mg/ml (ředění 1/2)	
				Potřebný objem 5% dextrózy (ml)	Celkový objem (ml; přípravek AmBisome plus 5% dextróza)	Potřebný objem 5% dextrózy (ml)	Celkový objem (ml; přípravek AmBisome plus 5% dextróza)
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

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

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences International Ltd,
Granta Park,
Abington,
Cambridge,
CB21 6GT.

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

PL: 16807/0001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. září 1998
Datum posledního prodloužení registrace: 24. září 2004

10. DATUM REVIZE TEXTU

20.05.2024