

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Fungizone 50 mg pulver till infusionsvätska, lösning.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller: 50 mg amfotericin B.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Pulver till infusionsvätska, lösning.

Amfotericin B är ett gult pulver.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Invasiva disseminerade eller djupt belägna svampinfektioner såsom aspergillos, candidiasis, koccidioidomykos, kryptokockos, histoplasmos, sydamerikansk leishmanios samt nord- och sydamerikansk blastomykos.

4.2 Dosering och administreringsätt

Fungizone parenteralt bör endast ges vid behandling av potentiellt livshotande svampinfektioner, på sjukhus och under noggrann klinisk kontroll. Fungizone tillförs som intravenös infusion under minst 1 upp till 6 timmar, med iakttagande av sedvanliga försiktighetsåtgärder vid intravenös terapi. Vid infusionshastigheter <6 timmar bör Fungizone ges via central venkateter.

Eftersom toleransen mot amfotericin B varierar, måste doseringen anpassas individuellt. Som test på intolerans kan 1 till 5 mg ges intravenöst i 20 ml glukos infusionsvätska 50 mg/ml under 20-30 minuter, varpå temperatur, puls, blodtryck och andning övervakas i 2-4 timmar. Testdosen kan ersättas av långsam initial infusion. Hos patienter med nedsatt hjärtfunktion eller instabil cirkulation ges företrädesvis den lägre testdosen. Behandlingen inleds vanligen med en dagsdos på 0,25 mg per kg kroppsvikt. Dosen ökas därefter med 5-10 mg dagligen till *maximalt 1 mg/kg*. För patienter med svårare sjukdom bör dosökning till fulldos ske inom 2-3 dygn. Inom maximalgränsen bör doseringen hållas på högsta möjliga nivå som inte ger toxiska biverkningar (huvudvärk, illamående, kräkningar eller höjda värden på serumurea eller serumkreatinin).

Överdoserings av amfotericin B över en daglig dos på 1,5 mg/kg kan förorsaka hjärt- eller andningsstillestånd med dödlig utgång (se avsnitten 4.4 och 4.9).

När en förbättring konstaterats kan administreringen göras varannan dag, istället för dagligen, om toxiska biverkningar förekommer. Varannandagsdosering är ej tillräckligt dokumenterad vid behandling av aspergillos och infektioner orsakade av non-albicans candida spp.

Behandlingstiden är avhängig infektionens natur och svårighetsgrad samt resolution av immunosuppression och kan för djupa mykoser bli 6-12 veckor eller längre. Övergång till

peroral behandling med annat antimykotikum bör övervägas så snart infektionen och patientens tillstånd stabiliserats/förbättrats.

För beredning av lösningar, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot amfotericin B eller mot något hjälpämne.

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet skall iakttagas för att undvika överdosering av Fungizone, vilket kan resultera i hjärt- eller andningsstillestånd med dödlig utgång (se avsnitten 4.2 och 4.9). Verifiera produktnamn och dos före administrering, speciellt om dosen överskrider 1,5 mg/kg.

Snabb infusion under loppet av mindre än 1 timme, särskilt hos patienter med nedsatt njurfunktion, har associerats med hyperkalemi och arrytmi och skall därför undvikas. Njur- och leverfunktionen bör kontrolleras under behandlingen och elektrolyter (särskilt magnesium och kalium) och blodbildningen följas. I början av behandlingen (när dosen ökas) bestäms serumurea och serumkreatinin varannan dag, senare minst en gång i veckan. Om dessa värden överskrider 14,2 mmol/l resp. 265 µmol/l avbrytes behandlingen tills värdena sjunkit till normal nivå (vanligen inom 1-2 veckor).

Om njurskador uppträder, bör dosen reduceras med 20-30 % eller full dagsdos ges varannan dag eller, om nödvändigt och om sjukdomsförloppet tillåter, terapin utsätts under 1-2 veckor.

Efter varje behandlingsuppehåll på mer än 7 dagar skall Fungizone återinsättas med 0,25 mg/kg första dagen, varefter dosen gradvis ökas till optimal nivå (se avsnitt 4.2).

Om en häftig reaktion skulle uppträda under pågående infusion, avbryts behandlingen i 15 minuter så att patienten kan återhämta sig. Skulle reaktionen återkomma, fortsätts behandlingen påföljande dag och då med lägre dosering.

Effekt och säkerhet vid behandling av pediatrika patienter har inte fastställts genom välkontrollerade studier. Systemiska svampinfektioner hos pediatrika patienter har behandlats utan att några oförutsedda biverkningar har rapporterats.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 injektionsflaska, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Annan nefrotoxisk medicinering kan öka risken för njurtoxicitet och ska därför endas ges med största försiktighet tillsammans med amfotericin B.

Kortikosteroider och kortikotropin kan potentiellt öka amfotericin B-inducerad hypokalemi. För alla läkemedel vars effekt eller toxicitet ökar vid hypokalemi, t ex digitalis glykosider, skelettmuskelrelaxantia, kan effekt och toxicitet påverkas vid samtidig behandling med amfotericin B.

Toxiciteten av flucytocin kan ökas, troligen genom att amfotericin B ökar dess cellulära upptag och/eller hämmar dess renala utsöndring.

Akuta pulmonella reaktioner har setts hos patienter som fått amfotericin B under eller kort efter leukocytransfusioner, varför dessa infusioner skall ges med längsta möjliga tidsintervall och lungfunktionen följas.

In vitro och *in vivo* data på djur har visat att interaktion kan inträffa mellan amfotericin B och azolderivat. Imidazoler inducerar en minskning av ergosterol i svampväggen, vilket leder till färre bindningsställen för amfotericin B. Försiktighet bör iaktas vid kombinationsbehandling, speciellt hos patienter med nedsatt immunsystem.

4.6 Graviditet och amning

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Säkerheten vid behandling av gravida kvinnor med Fungizone har inte fastställts. Djurstudier har visat på reproduktionstoxicitet men ingen teratogen potential noterades (se avsnitt 5.3). Användning av Fungizone under graviditet bör ske med försiktighet och endast om den potentiella nyttan uppväger den eventuella risken.

Det är okänt om amfotericin B passerar över i modersmjölk. På grund av eventuella risker för allvarliga biverkningar rekommenderas att kvinnor avstår från amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Vanligast förekommande är allmänna och gastrointestinala biverkningar, särskilt initialt, liksom njurfunktionsstörningar, vilka vanligen förbättras då behandlingen upphör. Lokala reaktioner på injektionsstället, med sveda och tromboflebit, är vanliga.

Nedan tabell med biverkningar är indelad i organsystem och frekvens vilken definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet Vanliga Ingen känd frekvens	Anemi Agranulocytos, koagulationsrubbningar, eosinofili, leukocytos, leukopeni och trombocytopeni
Immunsystemet Ingen känd frekvens	Anafylaxliknande/anafylaktiska reaktioner
Metabolism och nutrition Vanliga Ingen känd frekvens	Hypomagnesemi Anorexi
Centrala och perifera nervsystemet Ingen känd frekvens	Kramper, huvudvärk, encefalopati, neurologiska symptom och perifer neuropati
Ögon Ingen känd frekvens	Dimsyn, diplopi
Öron och balansorgan Ingen känd frekvens	Dövhet, tinnitus och vertigo

Hjärtat Ingen känd frekvens	Arytmier inklusive ventrikulär fibrillation, hjärtstillestånd och hjärtsvikt
Blodkärl Mycket vanliga Ingen känd frekvens	Hypotension Hypertension, chock
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum Mycket vanliga Ingen känd frekvens	Dyspné Allergisk alveolit, bronkospasm, lungödem (ej kardiogent)
Magtarmkanalen Mycket vanliga Ingen känd frekvens	Illamående, kräkningar Dyspepsi, hemorragisk gastroenterit, övre buksmärtor, diarré, melena
Lever och gallvägar Vanliga Ingen känd frekvens	Leverfunktionsrubbning Akut leversvikt, gulsot
Hud och subkutan vävnad Vanliga Ingen känd frekvens	Utslag Maculopapulöst utslag, klåda, hudexfoliation, toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom
Muskuloskeletala systemet och bindväv Ingen känd frekvens	Artralgi, myalgi
Njurar och urinvägar Mycket vanliga Ingen känd frekvens	Abnormala njurfunktionstester inkluderande: uremi, hypostenuria, tubulär njuracidosis och nefrokalcinos Akut njursvikt, anuri, nefrogen diabetes insipidus, oliguri och nedsatt njurfunktion
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället Mycket vanliga Mindre vanliga Ingen känd frekvens	Frossa, pyrexia Flush Smärta, olustkänsla, smärta vid injektionsstället med eller utan flebit eller tromboflebit
Undersökningar Mycket vanliga Ingen känd frekvens	Hypokalemi, förhöjt blodkreatinin Hyperkalemi, viktnedgång

De flesta patienter får feberfrossbrytningar, huvudvärk, myalgi och/eller artralgi, olustkänslor, anorexi, illamående, kräkningar och hypotension under de första dagarnas behandling, men dessa reaktioner upphör vanligen under fortsatt behandling. Symptomen kan lindras genom administrering av antipyretika, antihistaminer, antiemetika, eller analgetika (t ex Petidin), genom reduktion av infusionshastigheten eller genom varannandagsdosering av amfotericin B. Injektion av låga doser av kortikosteroider intravenöst strax före eller under amfotericin B-infusion kan minska uppkomsten av feberreaktioner. Dos och duration för sådan

kortikosteroidterapi bör minimeras. Parenterala kortikosteroider bör bara ges vid speciellt svåra biverkningar.

Administrering av elektrolyter (natrium, kalium, magnesium) är ofta nödvändig för att motverka tubulär acidosis och korrigera t ex hypokalemi.

Risken för tromboflebit kan minskas genom att sänka koncentrationen amfotericin B i infusionslösningen, reducera infusionshastigheten, variera injektionsstället, ge läkemedlet varannan dag, använda en kanyl med mindre diameter eller genom samtidig administrering av heparin (1000 enheter per infusion). Extravasering kan orsaka kemisk irritation.

Allvarlig, bestående njurskada har rapporterats efter höga doser. Risken förefaller öka när den totala dosen överstiger 5 g. Samtidig diuretikabehandling kan vara en predisponerande faktor för njurskada, medan natriumtillskott skulle kunna minska njurtoxiciteten.

Leukoencefalopati har rapporterats hos patienter som får helkroppsstrålning.

Normocytär, normokrom anemi kan utvecklas efter flera veckors behandling och kan nödvändiggöra blodtransfusion.

4.9 Överdoser

Doser över en total dygnsdos av 1,5 mg/kg kan förorsaka hjärt- eller andningsstillestånd med dödlig utgång. Om överdosering misstänks avbryts behandlingen, patientens kliniska tillstånd följs och understödande behandling påbörjas. Amfotericin B kan inte avlägsnas med hemodialys. Innan behandlingen återupptas bör patientens tillstånd ha stabiliserats och elektrolyterna korrigerats.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antibiotikum mot generaliserad svampinfektion.
ATC-kod: J02AA01.

Amfotericin B erhålls från en stam av *Streptomyces nodosus* och har fungistatisk eller fungicid verkan beroende på vävnadskoncentrationen och svampens känslighet. Genom bindning till steroler i svampens cellmembran ändras permeabiliteten och leder till läckage av cellinnehåll. Amfotericin B är effektivt mot flera typer av djupa eller generella svampinfektioner, men har ingen effekt på bakterier, rickettsier eller virus. Amfotericin B har hög *in vitro* aktivitet mot många svamparter. *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, Candidaarter, *Blastomyces dermatididis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* och *Aspergillus fumigatus* hämmas *in vitro* av amfotericin B koncentrationer på mellan 0,03-1,0 µg/ml. *Candida albicans* arter är i stort sett alltid känsliga för amfotericin B, *non-albicans* arter kan vara mindre känsliga. *Pseudallescheria boydii* och *Fusarium* arter är ofta resistenta mot amfotericin B. Resistensutveckling under pågående behandling är ytterst ovanligt.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Eftersom amfotericin B absorberas dåligt från magtarmkanalen ges det parenteralt. Upprepade doser på 0,5 mg/kg/dag ger i genomsnitt en maximal plasmakoncentration på 0,5-2 µg/ml.

Plasmaproteinbindningen är hög, ca 90 %. Höga amfotericin B-koncentrationer uppnås i infekterad pleura-, peritoneal- och synovialvätska. Penetrationen av blod-hjärn- och placentarriären är låg. Endast små mängder penetrerar till glaskroppen eller fostervatten. Plasmahalveringstiden är ca 24 timmar initialt och 15 dagar i eliminationsfasen. Amfotericin B utsöndras mycket långsamt huvudsakligen via njurarna, med 2-5 % av dosen i biologiskt aktiv form. En viss utsöndring sker också via gallan. Amfotericin B är dåligt dialyserbar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga långtidsstudier har utförts på djur för att utvärdera ev. karcinogen effekt, eller studier för att bestämma mutagenicitet eller effekt på fertilitet. Studier på mutagenicitet och fertilitet med andra amfotericin B-preparat visade inga tecken på mutagen potential eller på minskad fertilitet. I en reproduktionsstudie på råttor fann man avvikelser i östrogencykeln och ett minskat antal corpora lutea i högdosgruppen.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumdesoxikolat, natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdodekahydrat.

6.2 Inkompatibiliteter

Utfällning av amfotericin B kan orsakas av bakteriestatiska medel (som t ex bensylalkohol) och av natriumklorid infusionsvätska eller andra lösningar som innehåller kloridjoner. Andra läkemedel får ej sättas till amfotericin B infusionslösning.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Pulver till infusionsvätska: 2 år.

Infusionskoncentrat (5 mg/ml): 24 timmar i kylskåp. Koncentrat som inte använts inom denna tid måste kasseras.

Infusionsvätska: Används omedelbart efter beredningen och inom 8 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Pulver till infusionsvätska: Förvaras i kylskåp (2°C-8°C). Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Infusionskoncentrat (5 mg/ml): Förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Infusionsvätska: Ska användas omedelbart efter beredning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av glas.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions- och övrig hantering

Beredning av infusionsvätska

Färdigställandet av lösningar ska ske i lokal med särskild utrustning som medger aseptisk beredning och av personal med lång erfarenhet av sådant arbete. Detta krav kan tillgodoses av sjukhusapotek.

Om ett in-line membranfilter används vid infusionen, bör pordiametern vara minst 1 µm för att kolloidpartiklarna ska kunna passera.

Om tecken på fällningar eller främmande partiklar förekommer i infusionskoncentratet eller i infusionslösningen, ska lösningarna kasseras.

Infusionskoncentrat

Först bereds ett koncentrat genom att 10 ml sterilt vatten utan konserveringsmedel tillsätts det torra pulvret i injektionsflaskan. Skaka sedan flaskan tills lösningen är klar.

Infusionsvätska

Infusionsvätskan framställs sedan genom att beräknad volym av koncentratet späds med glukos infusionsvätska 50 mg/ml med pH > 4,2 till en slutlig koncentration av högst 0,1 mg amfotericin B per ml.

Det är viktigt att glukos-infusionsvätskan har ett pH > 4,2. Kontrollera därför varje flaska med glukos infusionsvätska innan den används för spädning. Om pH-värdet ligger under 4,2 ska 1-2 ml buffertlösning per liter glukos infusionsvätska tillsättas innan den används för spädning av koncentratet.

Följande buffertlösning rekommenderas:

Natriumdivätefosfatdihydrat	1,25 g
Dinatriumvätefosfatdihydrat	2,00 g
Vatten för injektionsvätskor	Till 100 ml

Buffertlösningen steriliseras genom autoklavering vid 120°C under 30 minuter eller genom sterilfiltrering innan den tillsätts glukos infusionsvätskan.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5998

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1959-11-24/2007-01-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2020-11-02