

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fungizone, 50 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 mg amfoterycyny B (*Amphotericinum B*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do infuzji.

Jałowy, barwy żółtej do pomarańczowej, liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Produkt jest zalecany do leczenia pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami grzybiczymi. Jest to lek silnie działający i nie należy go stosować do leczenia nieinwazyjnych zakażeń grzybiczych.
- Fungizone jest szczególnie wskazany do leczenia mogących zagrażać życiu zakażeń grzybiczych wywołanych przez szczepy *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus* i *Histoplasma*, grzyby wywołujące mukormikozę, w tym wrażliwe szczepy *Absidia*, *Mucor* i *Rhizopus*, oraz zakażeń wywołanych przez pokrewne wrażliwe szczepy *Conidiobolus*, *Basidiobolus* i *Sporothrix*.
- Można stosować w leczeniu amerykańskiej leishmaniozy śluzówkowo-skórnej, ale nie jest to lek z wyboru.
- Można stosować u pacjentów ze zmniejszoną odpornością i utrzymującą się gorączką, niereagujących na odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Fungizone, proszek do sporządzania roztworu do infuzji należy podawać w powolnej infuzji dożylniej. Infuzję dożylną należy podawać przez około 2 do 6 godzin, zachowując ostrożność konieczną zazwyczaj podczas dożylnego podawania leków. Stężenie zalecane do podawania w infuzji dożylniej wynosi 0,1 mg/ml (1 mg/10 ml).

Ponieważ tolerancja pacjentów różni się znacznie, dawkę amfoterycyny B należy ustalić indywidualnie i dostosować ją do specyficznych wymagań danego pacjenta (uwzględniając miejsce zakażenia, nasilenie zakażenia, czynnik chorobotwórczy itp.). Leczenie rozpoczyna się zazwyczaj od dawki dobowej wynoszącej 0,25 mg/kg mc. podawanej przez 2 do 6 godzin. Na początku może być korzystne podanie dożylne testowej dawki (1 mg w 20 ml 5% roztworu glukozy) przez 20 do 30 minut, chociaż nie udowodniono, że jest to miarodajne potwierdzenie tolerancji leku.

Należy co 30 minut przez 2 do 4 godzin notować temperaturę, tętno, częstość oddechów i ciśnienie krwi pacjenta. Pacjenci z ciężkimi, szybko postępującymi zakażeniami grzybiczymi, z dobrym stanem układu krążenia, którzy tolerowali dawkę testową bez ciężkich działań niepożądanych, mogą otrzymać amfoterycynę B w dawce 0,3 mg/kg mc. dożylnie, przez 2 do 6 godzin. U pacjentów z zaburzeniami sercowo-płucnymi lub pacjentów, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane podczas podawania

dawki testowej, zaleca się stosowanie drugiej dawki mniejszej, tj. 5 do 10 mg. Dawkę można stopniowo zwiększać o 5 do 10 mg na dobę do dawki końcowej wynoszącej 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę.

Dotychczasowe dane z badań z grupą kontrolną są niewystarczające, aby określić wymagania dotyczące dawki całkowitej i czasu trwania leczenia niezbędnego do zwalczenia określonych grzybic (np. mukormikozy). Optymalna dawka nie jest znana. W cięższych zakażeniach, wywołanych przez mniej wrażliwe patogeny, całkowitą dawkę można zwiększyć do 1,0 mg/kg mc./dobę lub 1,5 mg/kg mc. co drugi dzień.

OSTRZEŻENIE. W żadnym przypadku nie należy przekraczać całkowitej dawki dobowej 1,5 mg/kg mc. Przedawkowanie amfoterycyny B może spowodować zatrzymanie akcji serca lub krążenia i oddychania, z możliwym skutkiem śmiertelnym (patrz punkt 4.4 i 4.9).

W obrocie dostępnych jest wiele produktów zawierających amfoterycynę B do stosowania pozajelitowego. Należy zweryfikować produkt, jego nazwę i dawkę. Całkowita dawka dobową nie może być większa niż 1,5 mg/kg mc.

Kandydoza. W rozsianych i (lub) inwazyjnych zakażeniach wywołanych przez *Candida* zwykle stosowana dawka amfoterycyny B wynosi od 0,4 do 0,6 mg/kg mc./dobę przez 4 lub więcej tygodni. Zależnie od nasilenia zakażenia może być konieczne nawet podanie dawki do 1 mg/kg mc./dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu uzyskania zdecydowanej poprawy stanu klinicznego; u dorosłych może zaistnieć konieczność zastosowania całkowitej dawki od 2 do 4 g. W szczególnych przypadkach, takich jak oporne na leczenie zapalenie przelyku wywołane przez *Candida*, lub jeśli amfoterycyna B jest podawana jednocześnie z innymi lekami przeciwgrzybiczymi, można podawać mniejsze dawki (0,3 mg/kg mc./dobę).

Kryptokokoza. W leczeniu kryptokokozy u pacjentów z prawidłową odpornością konieczna jest zwykle dawka amfoterycyny B 0,3 mg/kg mc./dobę podawana przez około 4 do 6 tygodni lub do uzyskania negatywnych wyników cotygodniowych posiewów przez okres jednego miesiąca. U pacjentów o zmniejszonej odporności i (lub) u pacjentów z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych amfoterycynę B można podawać razem z innymi lekami przeciwgrzybiczymi i stosować przez 6 tygodni. U pacjentów ciężko chorych lub u których stosowana jest monoterapia może być konieczne zwiększenie dawki amfoterycyny B.

U pacjentów z kryptokokowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i zespołem nabytego niedoboru odporności (AIDS) może być konieczne zastosowanie większej dawki (od 0,7 do 0,8 mg/kg mc./dobę), a czas trwania cykli leczenia może wynosić do 12 tygodni. Jeżeli u pacjentów chorych na AIDS wyniki posiewów będą ujemne po zwykłej terapii, należy rozważyć długotrwałe leczenie supresyjne, np. w dawce 1 mg/kg mc./tydzień.

Kokcydiodomikoza. Jeśli w pierwotnej kokcydiodomikozie konieczne jest leczenie, należy podawać dorosłym amfoterycynę B w dawce wynoszącej 1 lub maksymalnie 1,5 mg/kg mc./dobę, do całkowitej dawki skumulowanej od 0,5 do 2,5 g, w zależności od ciężkości i miejsca zakażenia. W leczeniu kokcydiodomikozowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych może być konieczne podawanie ogólnoustrojowe i dokanałowe, zgodnie ze światowymi zaleceniami (Stevens DA: Chapter 244, Principles and Practice of Infectious Diseases, 3rd Ed, Mandell, Douglas, Bennett, Churchill Livingstone, New York, 1990).

Blastomikoza. U dorosłych z ciężkimi zakażeniami zaleca się podawać amfoterycynę B w dawce od 0,3 do 1 mg/kg mc./dobę, do całkowitej dawki skumulowanej wynoszącej od 1,5 do 2,5 g.

Histoplazmoza. W przewlekłej płucnej lub rozsianej histoplazmozie zalecana dawka dla dorosłych wynosi od 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę, do całkowitej dawki skumulowanej wynoszącej od 2 do 2,5 g.

Aspergiloza. Aspergilozę leczono amfoterycyną B do 11 miesięcy. W ciężkich zakażeniach (na przykład zapaleniu płuc lub fungemii) mogą być konieczne dawki od 0,5 do 1 mg/kg mc./dobę lub większe. Skumulowana całkowita dawka u dorosłych wynosi od 2 do 4 g. Leczenie grzybic inwazyjnych może trwać od 6 do 12 tygodni lub dłużej.

Mukormikoza nosowo-mózgowa. Piorunujący przebieg choroby zwykle występuje jednocześnie z cukrzycową kwasicią ketonową. W celu skutecznego leczenia amfoterycyną B niezbędne jest szybkie przywrócenie właściwego stężenia glukozy we krwi. Ponieważ rozwój mukormikozy nosowo-mózgowej jest zazwyczaj szybki i prowadzi do zgonu, podejście terapeutyczne koniecznie powinno być bardziej agresywne niż podczas leczenia innych grzybic postępujących powoli, a dobową dawkę amfoterycyny B powinna wynosić od 0,7 do 1,5 mg/kg mc.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności amfoterycyny B nie potwierdzono odpowiednimi i dobrze kontrolowanymi badaniami.

Podczas leczenia ogólnoustrojowych zakażeń grzybiczych u dzieci nie notowano nietypowych działań niepożądanych.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, chyba że w opinii lekarza stan wymagający leczenia stanowi zagrożenie dla życia pacjenta, a tylko amfoterycyna B jest możliwym do zastosowania lekiem.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Amfoterycyna B może być jedynym skutecznym lekiem do zastosowania w zagrażających życiu zakażeniach grzybiczych. W każdym przypadku należy rozważyć stosunek korzyści z ratowania życia do ryzyka wynikającego z niespodziewanych i niebezpiecznych działań niepożądanych.

Amfoterycynę B powinien podawać przeszkolony personel medyczny, wyłącznie dożylnie, ze ścisłą obserwacją stanu klinicznego pacjenta. Lek ten należy zarezerwować do leczenia pacjentów z postępującymi, mogącymi zagrażać życiu zakażeniami grzybiczymi wywołwanymi przez wrażliwe patogeny (patrz punkt 4.1).

Podczas dożylnego podawania amfoterycyny B często występują ostre reakcje, w tym dreszcze, gorączka, jadłowstręt, nudności, wymioty, ból głowy, ból mięśni, ból stawów i niedociśnienie.

Należy unikać **szybkiej** infuzji dożylniej, podawanej krócej niż przez 1 godzinę, szczególnie u pacjentów z niewydolnością nerek, u których wiązało się to z występowaniem hiperkaliemii i arytmii (patrz punkt 4.2).

Po leczeniu amfoterycyną B obserwowano leukoencefalopatię u pacjentów poddawanych naświetlaniu całego ciała.

Podczas leczenia amfoterycyną B należy często kontrolować czynność nerek (patrz punkt 4.8). Wskazane jest również regularne kontrolowanie czynności wątroby, stężenia elektrolitów w surowicy (zwłaszcza magnezu i potasu) i morfologii krwi. Wyniki badań laboratoryjnych należy traktować jako wskazówkę do dalszej korekty dawki.

Po podaniu dokanałowym zgłaszano występowanie takich zdarzeń neurologicznych, jak zapalenie pajęczynówki, mielopatia, niedowład i porażenie nerwów (patrz punkt 4.2, *Kokcydiodomikoza*).

Po każdym przerwaniu leczenia na okres dłuższy niż 7 dni, leczenie należy wznowić podawanie leku zaczynając od najmniejszej dawki, tj. 0,25 mg/kg mc., i stopniowo ją zwiększać zgodnie z opisem w punkcie 4.2.

Należy zachować ostrożność i zapobiegać przypadkowemu przedawkowaniu amfoterycyny B, ponieważ może ono spowodować zatrzymanie akcji serca lub krążenia i oddychania z możliwym skutkiem śmiertelnym. **Przed użyciem produktu należy zweryfikować jego nazwę i dawkowanie, zwłaszcza jeśli przepisana dawka jest większa niż 1,5 mg/kg mc. (patrz punkt 4.2 i 4.9).**

Substancje pomocnicze

Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej fiołce, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Naturalna guma (lateks)

Opakowanie produktu leczniczego zawiera gumę lateksową. Może powodować ciężkie reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wymienione niżej leki mogą wchodzić w interakcje z amfoterycyną B podczas jednoczesnego podawania.

Inne leki nefrotoksyczne, takie jak cisplatyna, aminoglikozydy, pentamidyna i cyklosporyna: mogą zwiększać ryzyko toksycznego wpływu na nerki, dlatego należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z amfoterycyną B.

Kortykosteroidy i kortykotropina (ACTH): mogą nasilać hipokaliemię wywołaną przez amfoterycynę B.

Glikozydy naparstnicy, leki zwiotczające mięśnie szkieletowe i leki przeciwaritmiczne: ich działanie lub toksyczność mogą się nasilać w wyniku hipokaliemii wywołanej przez amfoterycynę B.

Flucytozyna: jednoczesne stosowanie z amfoterycyną B może nasilać działanie toksyczne flucytozyny poprzez zwiększenie jej wychwytu komórkowego i (lub) zaburzenie jej wydalania.

Przetoczenie leukocytów: u pacjentów otrzymujących amfoterycynę B w trakcie lub krótko po przetoczeniu leukocytów, występowały ostre reakcje płucne, chociaż obserwowano to nie we wszystkich badaniach. W związku z tym zaleca się jak najbardziej rozdzielić w czasie te infuzje i kontrolować u pacjenta czynność płuc.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Badania wpływu na reprodukcję u zwierząt nie wykazały szkodliwego działania amfoterycyny B na płód. Ogólnoustrojowe zakażenia grzybicze u kobiet ciężarnych z powodem leczenia amfoterycyną B, bez widocznych skutków dla płodu, jednak liczba zgłoszonych przypadków była niewielka.

Z uwagi na to, że na podstawie wyników badań na zwierzętach nie zawsze można przewidzieć wpływ na ludzi, a nie przeprowadzono odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży, produkt ten należy stosować z ostrożnością w okresie ciąży i tylko wtedy, gdy korzyści dla kobiety przewyższają ryzyko dla płodu.

W badaniach, w których ciężarnym samicom szczurów podawano dootrzewnowo dawki do 3,75 mg/kg mc./dobę, nie obserwowano żadnych anomalii rozwojowych. W badaniach, w których ciężarnym samicom królików podawano dożylnie dawki do 1,5 mg/kg mc./dobę, nie obserwowano żadnych anomalii rozwojowych. Stwierdzono zależne od dawki skrócenie czasu przeżycia potomstwa zwierząt leczonych amfoterycyną B, co może być związane ze stosowaniem deoksycholanu – substancji pomocniczej ułatwiającej rozpuszczanie. U zwierząt poddanych działaniu produktu leczniczego nie obserwowano istotnego wpływu na przebieg ciąży, płodność ani laktację. W badaniach tych nie stwierdzono istotnego toksycznego wpływu na masę ciała młodych.

Podawanie doustne ciężarnym samicom szczurów zawiesiny amfoterycyny B w dawce 200 mg/kg mc./dobę (36-krotność dawki stosowanej u ludzi) powodowało znaczne zwiększenie częstości martwych urodzeń. Nie obserwowano nieprawidłowości u płodów. Odsetek zgonów zwiększył się u ciężarnych królików leczonych dawkami 50 mg/kg mc./dobę (9-krotność dawki stosowanej u ludzi) i 100 mg/kg mc./dobę (18-krotność dawki stosowanej u ludzi). Po zastosowaniu amfoterycyny B w tych dawkach również obserwowano zmniejszenie liczby urodzeń, a po mniejszej dawce – jedno martwe urodzenie. Nie wykryto nieprawidłowości u płodów.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy amfoterycyna B przenika do mleka ludzkiego. Dane dotyczące stopnia wchłaniania po podaniu doustnym są niejednoznaczne. Matkom karmiącym zaleca się zaprzestanie karmienia piersią, biorąc pod uwagę toksyczność amfoterycyny B i fakt, że może ona przenikać do mleka ludzkiego, tak jak wiele innych leków.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. W trakcie leczenia mogą jednak wystąpić działania niepożądane, które wpływają na sprawność psychofizyczną, np. zawroty głowy, zaburzenia widzenia, ból głowy lub inne objawy neurologiczne, niedociśnienie i inne ciężkie objawy niepożądane.

4.8 Działania niepożądane

Chociaż niektórzy pacjenci bez trudności mogą tolerować pełne dawki dożylnie amfoterycyny B, większość z nich wykazuje pewne objawy nietolerancji, szczególnie na początku leczenia. Tolerancję można zwiększyć stosując kwas acetylosalicylowy, inne leki przeciwgorączkowe (na przykład paracetamol), leki przeciwhistaminowe i leki przeciwwymiotne. U niektórych pacjentów stosowano petydynę (w dawce 25 do 50 mg dożylnie) w celu skrócenia czasu trwania lub zmniejszenia nasilenia dreszczy i gorączki, mogących wystąpić w przebiegu leczenia amfoterycyną B.

Dożylnie podawanie małych dawek kortykosteroidów nadnerczowych tuż przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia amfoterycyną B, może pomóc w zmniejszeniu nasilenia reakcji gorączkowych. Dawkę i czas trwania takich kortykosteroidów należy ograniczyć do minimum (patrz punkt 4.5).

Podawanie heparyny (1000 jednostek w jednej infuzji), zmiana miejsca podania, stosowanie u dzieci igły do żył skóry głowy lub podawanie w schemacie leczenia dwa razy na dobę może zmniejszyć częstość występowania zakrzepowego zapalenia żył. Wynaczynienie może wywołać podrażnienie chemiczne.

Działania niepożądane wymienione poniżej zostały pogrupowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: niedokrwistość

Niezbyt często: agranulocytoza, koagulopatia, eozynofilia, leukocytoza, leukopenia, trombocytopenia

Zaburzenia serca

Częstość nieznana: arytmie, w tym migotanie komór, zatrzymanie akcji serca, niewydolność serca

Zaburzenia ucha i błędnika

Częstość nieznana: utrata słuchu, szumy uszne, zawroty głowy

Zaburzenia oka

Częstość nieznana: niewyraźne lub podwójne widzenie

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności, wymioty

Częstość nieznana: niestrawność, krwotoczne zapalenie żołądka i jelit, ściskający (skurczowy) ból żołądka, biegunka, krew w kale

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: dreszcze, gorączka*

Niezbyt często: uderzenia gorąca

Częstość nieznana: ból, złe samopoczucie, ból w miejscu wstrzyknięcia z zapaleniem żył lub zakrzepowego zapaleniem żył lub bez

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: nieprawidłowa czynność wątroby

Częstość nieznana: ostra niewydolność wątroby, żółtaczka

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: anafilaksja i inne reakcje alergiczne

Badania diagnostyczne

Bardzo często: hipokaliemia, zwiększone stężenie kreatyniny

Częstość nieznana: hiperkaliemia, zmniejszenie masy ciała

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hipomagnezemia

Częstość nieznana: jadłowstręt

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Częstość nieznana: ból stawu, ból mięśni

Zaburzenia układu nerwowego

Częstość nieznana: drgawki, ból głowy, encefalopatia (patrz punkt 4.4), inne objawy neurologiczne i obwodowe, neuropatia

*Zaburzenia nerek i dróg moczowych***

Bardzo często: zmiany czynności nerek, w tym azotemia, hipostenuria, kwasica kanalików nerkowych i zwapnienia w nerkach

Częstość nieznana: ciężka niewydolność nerek, bezmocz, moczówka prosta pochodzenia nerkowego, skąpomocz, osłabiona czynność nerek

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Bardzo często: duszność

Częstość nieznana: nadwrażliwość, zapalenie płuc, skurcz oskrzeli, obrzęk płuc pochodzenia niesercowego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: wysypka

Częstość nieznana: wysypka plamkowo-grudkowa, świąd, złuszczenie skóry, toksyczne martwice oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: niedociśnienie

Częstość nieznana: nadciśnienie, wstrząs

Uwagi

* Zazwyczaj występuje w ciągu 15 do 20 minut po rozpoczęciu leczenia.

** Objawy te zwykle ustępują po przerwaniu leczenia. Często występuje jednak pewne trwałe uszkodzenie, zwłaszcza u pacjentów, którzy przyjęli dużą dawkę skumulowaną (ponad 5 g) amfoterycyny B. Równoczesne stosowanie diuretyków sprzyja pogorszeniu czynności nerek, podczas gdy uzupełnienie sodu lub korekta dawkowania może zmniejszyć częstość występowania nefrotoksyczności.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych

Działalność Produktów Lekowych Urzędu Rejestracji Produktów Lekowych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie amfoterycyny B może spowodować zatrzymanie akcji serca lub krążenia i oddychania z możliwym skutkiem śmiertelnym. Jeśli podejrzewa się, że doszło do przedawkowania, należy przerwać leczenie i kontrolować stan kliniczny pacjenta (tj. czynność układu krążenia i oddechowego, nerek i wątroby, morfologię krwi, stężenie elektrolitów w surowicy) i w razie konieczności zastosować leczenie wspomagające czynności życiowe. Amfoterycyna B nie podlega hemodializie. Przed ponownym wdrożeniem leczenia należy ustabilizować stan pacjenta (w tym wyrównać niedobory elektrolitów itp.).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, antybiotyki;
kod ATC: J02AA01.

Amfoterycyna B *in vitro* silnie działa na wiele gatunków grzybów. Amfoterycyna B w stężeniach od 0,03 do 1,0 µg/ml w warunkach *in vitro* działa hamująco na następujące gatunki: *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* i *Aspergillus fumigatus*. Nie opracowano standardowej metody w celu oznaczenia minimalnego stężenia hamującego (MIC) środków przeciwgrzybiczych, w związku z czym jego wartości mogą się zmieniać w zależności od stosowanej metody. Antybiotyk nie działa na bakterie, riketsje i wirusy.

Amfoterycyna B wykazuje działanie grzybobójcze lub grzybobójcze w zależności od stężenia, jakie osiąga w płynach ustrojowych, oraz od wrażliwości komórek grzyba. Lek działa przez wiązanie się ze sterolami w błonie komórkowej grzybów, w następstwie czego dochodzi do zmiany przepuszczalności umożliwiającej wyciek składników wewnątrzkomórkowych. Ponieważ błony komórkowe u ssaków również zawierają związki z grupy steroli, uważa się, że uszkodzanie komórek ludzkich i komórek grzyba może następować w podobnych mechanizmach.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U dorosłych otrzymujących około 0,5 mg/kg mc./dobę w dawkach powtarzanych, średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi od 0,5 do 2 µg/ml. Po szybkim początkowym spadku, stężenie w osoczu stabilizuje się na poziomie około 0,5 µg/ml. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 15 dni, a początkowy okres półtrwania w osoczu wynosi około 24 godzin. Dane farmakokinetyczne dotyczące stosowania amfoterycyny B u niemowląt i dzieci są ograniczone.

Amfoterycyna B krążąca w osoczu jest w znacznym stopniu (>90%) związana z białkami osocza i słabo ulega dializie. Około dwie trzecie jednoczesnego stężenia w osoczu wykryto w płynie z objętej stanem zapalnym opłucnej, otrzewnej, błony maziowej i cieczy wodnistej.

Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym rzadko przekracza 2,5% stężenia w osoczu, lub nawet jest niewykrywalne. Niewielka ilość amfoterycyny B przenika do ciała szklatego lub prawidłowego płynu owodniowego. Mimo że pełne dane dotyczące dystrybucji tkankowej amfoterycyny B nie są znane, prawdopodobnie głównym narządem magazynowania jest wątroba.

Amfoterycyna B jest bardzo powoli wydalana przez nerki, przy czym 2 do 5% podanej dawki jest wydalane w postaci biologicznie czynnej. Po zaprzestaniu leczenia, lek można wykryć w moczu w ciągu 3 do 4 tygodni z powodu powolnego wydalania leku. Wydalanie z żółcią może być istotną drogą eliminacji. Szczegółowe dane dotyczące innych szlaków metabolicznych nie są znane. Choroba wątroby lub nerek nie wpływa na stężenie leku we krwi.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Rakotwórczość, genotoksyczność i toksyczny wpływ na reprodukcję

Nie przeprowadzono długoterminowych badań na zwierzętach w celu oceny działania rakotwórczego. Nie przeprowadzono również żadnych badań w celu określenia działania mutagennego lub wpływu leku na płodność u mężczyzn i kobiet.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwunastowodny
Kwas deoksycholowy
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas fosforowy (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Zastosowanie innego rozpuszczalnika niż zalecany lub dodatek czynnika bakteriostatycznego (na przykład alkoholu benzyłowego) w rozpuszczalniku może spowodować wytrącenie się antybiotyku.

6.3 Okres ważności

2 lata

Wykazano, że sporządzony koncentrat o stężeniu 5 mg/ml (50 mg amfoterycyny B w 10 ml wody do wstrzykiwań) zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez 1 tydzień w temperaturze od 2°C do 8°C i przez 24 godziny w temperaturze pokojowej.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, sporządzony roztwór należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik. Czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C do 8°C chyba że, przygotowanie roztworu odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Roztwór powstały po rozcieńczeniu ($\leq 0,1$ mg/ml amfoterycyny B) należy zużyć natychmiast po sporządzeniu, ale nie jest konieczne chronienie go przed światłem podczas podawania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2°C–8°C (w lodówce).

Przechowywanie sporządzonych roztworów, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I z korkiem z gumy chlorobutylowej i aluminiowym wieczkiem oraz nakładką z polipropylenu typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

W opakowaniu znajduje się 1 fiołka zawierająca 50 mg amfoterycyny B.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcja sporządzania roztworów

Sporządzanie koncentratu

Koncentrat amfoterycyny B o stężeniu 5 mg na ml sporządza się wstrzykując szybko, bezpośrednio do fiolki z liofilizatem, 10 ml destylowanej wody do wstrzykiwań bez środka bakteriostatycznego, za pomocą jałowej strzykawki i igły (minimalna średnica: 20 G). Natychmiast rozpocząć wstrząsanie fiolki w celu uzyskania klarownej dyspersji koloidalnej.

Sporządzanie roztworu do infuzji

W celu sporządzenia roztworu do infuzji należy pobrać odpowiednią ilość koncentratu i rozcieńczyć go 5% roztworem glukozy tak, aby końcowe stężenie amfoterycyny B wynosiło 0,1 mg/ml. Przed użyciem roztworu glukozy należy sprawdzić jego pH, które powinno wynosić powyżej 4,2.

Dostępne w obrocie roztwory glukozy zwykle mają pH powyżej 4,2; jeśli jednak pH jest niższe niż 4,2, do roztworu glukozy przed jego użyciem do rozcieńczenia roztworu amfoterycyny B należy dodać 1 lub 2 ml buforu. Skład zalecanego buforu jest następujący:

disodu wodorofosforan (bezwodny)	1,59 g
sodu diwodorofosforan (bezwodny)	0,96 g
woda do wstrzykiwań	qs ad 100 ml

Przed dodaniem buforu do roztworu glukozy należy go wyjałowić, przesączając przez zatrzymujący bakterie filtr porcelanowy, matę lub membranę albo w autoklawie przez 30 minut w ciśnieniu 106 kPa (15 lb), (121°C).

Ostrzeżenie. Zarówno podczas sporządzania buforu, jak i podczas infuzji należy ściśle przestrzegać zasad **aseptyki (!)**, ponieważ ani antybiotyk, ani rozpuszczalnik nie zawierają środków konserwujących czy bakteriostatycznych. Wszystkich wkłuć do fiolki z proszkiem lub do rozpuszczalnika należy dokonywać za pomocą jałowej igły.

Do sporządzania roztworu nie stosować fizjologicznego roztworu chlorku sodu (0,9%). Zastosowanie innego rozpuszczalnika niż zalecany lub zawartość substancji bakteriostatycznej (na przykład alkoholu benzylowego) w rozpuszczalniku może spowodować wytrącenie się antybiotyku. Nie używać koncentratu ani roztworu do infuzji, jeżeli stwierdzono w którymkolwiek z nich osad lub ciało obce.

Do wykonania infuzji dożylniej amfoterycyny B można zastosować filtr liniowy; średnia średnica porów filtra nie powinna jednak być nie mniejsza niż 1,0 mikrona w celu zapewnienia przesączania się przez niego dyspersji koloidalnej.

Przechowywanie sporządzonych roztworów, patrz punkt 6.3.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22189

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.11.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**