



## PRODUKTRESUMÉ

for

### **AmBisome liposomal, pulver til koncentrat til infusionsvæske, dispersion**

**0. D.SP.NR.**  
08683

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**  
AmBisome liposomal

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**  
Amphotericin B 50 mg som amphotericin B, liposombundet.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: saccharose, natrium  
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**  
Pulver til koncentrat til infusionsvæske, dispersion

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Visceral leishmaniasis, når konventionel terapi ikke kan anvendes pga. kontraindikationer, manglende respons eller risiko for uacceptabelt højt bivirkningsniveau. Behandling af invasive svampeinfektioner med amphotericin B følsomme svampe, samt til behandling af formodet svampeinfektion hos neutropene patienter, som trods bredspektret antibiotikabehandling fortsat er febrile efter 5-7 dage.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

#### Dosering

Voksne:

Invasive infektioner og visceral leishmaniasis: 1 mg/kg dagligt. AmBisome liposomal kan gives i doser på op til 3 mg/kg dagligt ved manglende klinisk respons.

- Mucormycosis: Start behandling med 5 mg/kg dagligt. Varighed af behandlingen skal ske på individuel basis. Behandling i op til 56 dage er ofte brugt i klinisk praksis; længere behandlingstid kan blive nødvendig ved dybe infektioner eller i tilfælde af

forlænget kemoterapi-behandling eller neutropeni. Doser højere end 5 mg/kg er blevet anvendt i mindre kliniske studier og hos et begrænset antal patienter i klinisk praksis. Der er meget begrænset data på sikkerhed og effekt af AmBisome liposomal til behandling af mucormycosis ved højere doser end 5 mg/kg. Ved behandling af invasiv aspergillus infektion er der ikke observeret nogen overlevelsesfordel, men en signifikant højere rate af nyretoksicitet, i et randomiseret studie hvor man sammenlignede 10 mg/kg af AmBisome liposomal med 3 mg/kg af AmBisome liposomal. Vurdering af eventuel højdosisbehandling af mucormycosis er en ekspertopgave og må baseres på et individuelt patientskøn, om den potentielle fordel af højere doser af AmBisome liposomal kan opveje den kendte øgede risiko for bivirkninger.

#### *Pædiatrisk population:*

Der er blevet gennemført undersøgelser med AmBisome liposomal hos pædiatriske patienter i alderen 1 måned til 18 år. Dosis skal beregnes på samme basis som til voksne, dvs. per kg kropsvægt. AmBisome liposomal er ikke anbefalet til brug hos børn under 1 måned pga. mangel på data vedrørende sikkerhed og effekt.

#### *Ældre:*

Det er ikke nødvendigt at foretage ændringer i dosis eller doseringsfrekvensen.

#### *Nedsat nyrefunktion:*

AmBisome liposomal er givet til et stort antal patienter med nedsat nyrefunktion i initialdoser i området 1-3 mg/kg/dag i kliniske forsøg, og der opstod ikke behov for at justere dosis eller doseringsfrekvensen (se pkt. 4.4).

#### *Nedsat leverfunktion:*

Der er utilstrækkelige data til at give dosis anbefalinger ved svær leverpåvirkning (se pkt. 4.4).

#### Administration

Gives som langsom intravenøs infusion i løbet af 30-60 minutter. For instruktioner om rekonstituering og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1, med mindre at lægen mener at den behandlingskrævende tilstand er livstruende og kun modtagelig for AmBisome liposomal behandling.

AmBisome liposomal indeholder sojalecithin, der kan indeholde sojaprotein. Kan udløse allergiske reaktioner, formentlig kun hos patienter, der er særlig følsomme over for jordnødder (peanuts) eller soja.

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Lokale retningslinjer vedrørende korrekt brug af antimykotika bør følges (se pkt. 5.1).

Der er rapporteret tilfælde af anafylaksi og anafylaktoide reaktioner i forbindelse med AmBisome liposomal infusion. I tilfælde af en alvorlig anafylaktisk/anafylaktoid reaktion skal infusionen omgående afbrydes, og patienten må ikke få flere AmBisome liposomal infusioner.

Amphotericin B kan gives til patienter, som kun har haft milde allergiske reaktioner efter behandling med amphotericin B, hvis fordelene opvejer risici for patienten (se pkt. 4.3).

Administration af produkter, der indeholder amphotericin B, herunder AmBisome liposomal, kan medføre andre alvorlige bivirkninger relateret til infusionen (se pkt. 4.8). Selvom infusionsrelaterede bivirkninger normalt ikke er alvorlige, bør det overvejes at træffe forholdsregler med henblik på forebyggelse eller behandling af sådanne bivirkninger hos patienter, der behandles med AmBisome liposomal. Nedsat infusionshastighed (over et tidsrum på 2 timer) eller standarddoser af diphenhydramin, paracetamol, pethidin og/eller hydrokortison har vist sig effektive til forebyggelse eller behandling.

AmBisome liposomal har vist sig at være langt mindre toksisk end konventionelt amphotericin B, især hvad angår nefrotoksicitet. Der kan dog forekomme bivirkninger, herunder bivirkninger i nyrene.

Der skal foretages jævnlige laboratorieanalyser af serumelektrolytter, især kalium og magnesium, samt undersøgelser af nyre-, lever- og hæmopoietisk funktion. Dette er især vigtigt hos patienter, som samtidig behandles med nefrotoksiske lægemidler (se pkt. 4.5). Grundet risikoen for hypokaliæmi, kan det være nødvendigt at give passende kaliumsupplement under behandlingen med AmBisome liposomal. I tilfælde af klinisk signifikant reduktion af nyrefunktion eller forværring af andre parametre, skal det overvejes at nedsætte dosis, afbryde eller stoppe behandlingen.

I undersøgelser, hvor administration af AmBisome liposomal i doser på 3 mg/kg daglig blev sammenlignet med højere doser (5, 6 eller 10 mg/kg daglig), fandtes en væsentligt højere hyppighed af forhøjet serumkreatinin, hypokaliæmi og hypomagnesiæmi hos de grupper, der fik de høje doser.

Der er rapporteret akut pulmonal toksicitet hos patienter, som fik amphotericin B (som natrium deoxycholatkompleks) under eller kort tid efter leukocyttransfusioner. Det anbefales, at disse infusioner adskilles af et så langt tidsrum som muligt, samt at lungefunktionen overvåges.

Ved behandling af diabetikere skal der tages hensyn til, at ét hætteglas indeholder 900 mg saccharose.

AmBisome liposomal indeholder hydrogeneret soja, der kan indeholde sojaprotein. Kan udløse allergiske reaktioner, formentlig kun hos patienter, der er særlig overfølsomme over for jordnødder (peanuts) eller soja (se pkt. 4.3).

AmBisome liposomal indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført specifikke interaktionsundersøgelser med AmBisome liposomal. Det vides imidlertid, at der er interaktion mellem konventionel amphotericin B og følgende lægemidler, og der kan derfor også være interaktion mellem disse lægemidler og AmBisome liposomal:

##### ***Andre lægemidlers indvirken på amphotericin B***

###### **Kortikosteroider og kortikotropin (ACTH)**

Samtidig behandling med amphotericin B og kortikosteroider og/eller kortikotropin (ACTH) kan potentielt øge amphotericin B-induceret hypokaliæmi.

### Nefrotoksiske lægemidler

Samtidig behandling med amphotericin B og andre nefrotoksiske lægemidler såsom ciclosporin, aminoglykosider, pentamidin og antineoplastiske lægemidler (f.eks. cisplatin) kan øge risikoen for nefrotoksicitet.

Det anbefales at monitorere nyrefunktionen hos patienter, som får amphotericin B samtidig med andre nefrotoksiske lægemidler.

### *Amphotericin Bs indvirken på andre lægemidler*

#### Antiarytmika

Amphotericin B kan forårsage hypokaliæmi, som kan øge effekten af antiarytmika.

#### Digoxin

Amphotericin B kan forårsage hypokaliæmi, som kan øge effekten af digoxin og dermed risikoen for digoxintoksicitet.

#### Muskelrelaksantia

Amphotericin B kan forårsage hypokaliæmi, som kan øge effekten af muskelrelaksantia og dermed risikoen for toksicitet.

#### Flucytosin

Amphotericin B kan øge toksiciteten af flucytosin, sandsynligvis ved at amphotericin B øger den cellulære optagelse og/eller nedsætter den renale udskillelse.

#### Leukocyttransfusioner

Der er set akutte pulmonale reaktioner hos patienter, der har fået amphotericin B under eller kort efter leucocyttransfusioner, hvorfor disse infusioner bør gives med længst muligt tidsinterval under lungefunktionsovervågning.

#### Zidovudin

Eksacerberet myelotoksicitet og nefrotoksicitet er set hos hunde, som samtidig fik amphotericin B lipid complex (1,5 eller 5,0 mg/kg/dag) og zidovudin i 30 dage. Denne mulige interaktion er ikke undersøgt hos mennesker. Hvis samtidig behandling med begge disse præparater er nødvendig, bør nyrefunktion og hæmatologi nøje overvåges.

## **4.6 Graviditet og amning**

### Graviditet

AmBisome liposomal må kun anvendes til gravide, når den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret.

Reproduktionsstudier hos rotter og kaniner har ikke vist tegn på fosterskade. Der er ingen rapporter om medfødte defekter efter brug af amphotericin B under graviditet. Amphotericin B passerer placentabarrieren.

Systemiske svampeinfektioner hos gravide er med succes blevet behandlet med konventionel amphotericin B uden åbenlys effekt på fostret; men antallet af rapporterede tilfælde er utilstrækkeligt til at drage nogen konklusioner med hensyn til sikkerheden af AmBisome liposomal under graviditet.

### Amning

AmBisome liposomal bør ikke anvendes i ammeperioden. Det vides ikke, om amphotericin B passerer over i modermælken.

#### **4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Ikke relevant.

#### **4.8 Bivirkninger**

Feber og kuldegysninger/kulderystelser er de hyppigste infusionsrelaterede bivirkninger, der kan forventes i forbindelse med administration af AmBisome liposomal. Mindre hyppige infusionsrelaterede bivirkninger kan bestå af en eller flere af følgende symptomer: trykken for/smerter i brystet, dyspnø, bronkospasme, ansigtsrødmen, takykardi, hypotension og smerter i skeletmuskulaturen (beskrevet som artralgi, rygmerter eller knoglesmerter). Disse fortager sig hurtigt ved infusionens ophør og genopstår ikke nødvendigvis ved hver efterfølgende dosis eller ved nedsat infusionshastighed (over 2 timer). Derudover kan infusionsrelaterede bivirkninger også forebygges med præmedicinering. Alvorlige infusionsrelaterede bivirkninger kan dog nødvendiggøre permanent ophør med AmBisome liposomal (se pkt. 4.4).

I to dobbeltblindede, sammenlignende forsøg fik patienter, som blev behandlet med AmBisome liposomal, signifikant færre infusionsrelaterede bivirkninger end patienter, som blev behandlet med konventionelt amphotericin B eller amphotericin B lipidkompleks.

I de samlede data fra randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg, hvor AmBisome liposomal og konventionelt amphotericin B blev sammenlignet, og som omfattede over 1.000 patienter, er de indberettede bivirkninger betragteligt mindre alvorlige og mindre hyppige hos patienter, der blev behandlet med AmBisome liposomal, sammenlignet med patienter, der blev behandlet med konventionelt amphotericin B.

Hos de fleste patienter, der får konventionelt amphotericin B intravenøst, forekommer en vis nefrotoksicitet. I to dobbeltblindede forsøg var incidensen af nefrotoksicitet med AmBisome liposomal (målt som stigning i serumkreatinin til over 2,0 gange baselineværdien) omkring halvdelen af incidensen for konventionelt amphotericin B eller amphotericin B lipidkompleks.

Følgende bivirkninger er sat i forbindelse med AmBisome liposomal baseret på data fra kliniske forsøg og erfaring efter markedsføring.

<b>Blod og lymfesystem</b> Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100)	Trombocytopeni.
Ikke kendt	Anæmi.
<b>Immunsystemet</b> Ikke almindelig (>1/1000 og <1/100)	Anafylaktoide reaktioner.
Meget sjælden (<1/10.000)	Anafylaktiske reaktioner, overfølsomhed.

<p><b>Metabolisme og ernæring</b> Meget almindelig (&gt;1/10)</p> <p>Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</p>	<p>Hypokaliæmi.</p> <p>Hyponatriæmi, hypokalcæmi, hypomagnesiæmi, hyperglykæmi.</p>
<p><b>Nervesystemet</b> Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</p> <p>Ikke almindelig (&gt;1/1000 og &lt;1/100)</p>	<p>Hovedpine.</p> <p>Kramper.</p>
<p><b>Hjerte</b> Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</p> <p>Ikke kendt</p>	<p>Takykardi.</p> <p>Hjertestop, arytmi.</p>
<p><b>Vaskulære sygdomme</b> Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</p>	<p>Hypotension, vasodilatation, ansigtsrødmen.</p>
<p><b>Luftveje, thorax og mediastinum</b> Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</p> <p>Ikke almindelig (&gt;1/1000 og &lt;1/100)</p>	<p>Dyspnø.</p> <p>Bronkospasme.</p>
<p><b>Mave-tarm-kanalen</b> Meget almindelig (&gt;1/10)</p> <p>Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</p>	<p>Kvalme, opkastninger.</p> <p>Diarré, abdominale smerter.</p>
<p><b>Lever- og galdeveje</b> Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</p>	<p>Anormale leverfunktionsprøver, hyperbilirubinæmi, forhøjet alkalisk fosfatase.</p>
<p><b>Hud og subkutane væv</b> Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</p> <p>Meget sjælden (&lt;1/10.000)</p>	<p>Udslæt.</p> <p>Angioødem.</p>
<p><b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b> Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</p> <p>Ikke kendt</p>	<p>Rygmerter.</p> <p>Rhabdomyolyse (i forbindelse med hypokaliæmi), smerter i skeletmuskulaturen (beskrevet som artralgi eller knoglesmerter).</p>
<p><b>Nyrer og urinveje</b> Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</p> <p>Meget sjælden (&lt;1/10.000)</p>	<p>Forhøjet kreatinin og carbamid.</p> <p>Nyreinsufficiens.</p>

<b>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</b>	
Meget almindelig (>1/10)	Kuldegysninger/kulderystelser, feber.
Almindelig (>1/100 og <1/10)	Brystsmerter.

Interferens med kemiske analyser for fosfor:

Falske stigninger i serum fosfat kan forekomme, når prøver fra patienter, der har fået AmBisome liposomal analyseres ved hjælp af PHOSm assay (f.eks. brugt i Beckman Coulter analysatorer herunder Synchron LX20). Denne analyse er beregnet til mængdebestemmelse af uorganisk fosfor i human serum, plasma eller urinprøver.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

## 4.9 Overdosering

### Symptomer

Overdosering af amphotericin B kan forårsage hjerte- og respirationsstop.

I tilfælde af overdosering skal behandlingen straks afbrydes, og patientens kliniske tilstand skal monitoreres nøje, herunder nyre-, lever- og hjertefunktion, hæmatologisk status og elektrolytter.

### Behandling

Den efterfølgende behandling bør være symptomatisk.

Der findes ingen specifik antidot til amphotericin B.

Amphotericin B kan ikke fjernes ved hæmodialyse.

## 4.10 Udlevering

A

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: J 02 AA 01 – Antimykotika til systemisk brug, antibiotika.

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Amphotericin B er et polyen makrolid antibiotikum, der dannes af *Streptomyces nodosus*. AmBisome liposomal er et sammensat produkt, bestående af amphotericin B indkapslet i liposomer. De anvendte liposomer er submikroskopiske (< 100 nm), lukkede sfæriske

vesikler, der dannes af flydende fosfolipider, som lejres i et dobbeltlag. I selve dobbeltlaget af fosfolipider er der et hydrofobt miljø, hvori det fedtopløselige amphotericin B lejres. Liposomerne nedbrydes i organismen ved endocytose af celler med endocytotiske egenskaber såsom lever, milt, nyrer og lunger. AmBisome liposomal endocytoses især i lever og milt. Amphotericin B er fungicid eller fungistatisk afhængig af vævskoncentrationen og svampens følsomhed. Ved binding til steroler i svampecellevæggen ændres membranpermeabiliteten, hvilket medfører lækage af indholdet i svampecellen efterfulgt af svampecelledød. Amphotericin er effektivt mod flere typer af dybe og/eller generaliserede svampeinfektioner, men har ingen effekt overfor bakterier, virus eller rickettsier. Resistens ses ikke at udvikles in vivo.

Mikrobiologi:

De fleste stammer af *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* og *Aspergillus fumigatus* hæmmes af koncentrationer af amphotericin B i intervallet 0,03 – 1,0 µg/ml in vitro.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

AmBisome liposomals farmakokinetiske profil er bestemt ud fra den totale plasmakoncentration af amphotericin B hos cancerpatienter med febril neutropeni, samt hos knoglemarvstransplanterede patienter, der fik AmBisome liposomal som 1 times infusion af 1,0 – 7,5 mg/kg/døgn i 3-20 dage. AmBisome liposomals farmakokinetiske profil er signifikant anderledes end den profil, der fremgår af litteraturen for konventionelle former for amphotericin B. Efter administration af AmBisome liposomal ses højere plasmakoncentrationer ( $C_{max}$ ) af amphotericin B og øget eksponering ( $AUC_{0-24}$ ) sammenlignet med konventionelt amphotericin B. Efter den første og den sidste dosis var intervallet for AmBisome liposomals farmakokinetiske parametre (gennemsnit  $\pm$  standardafvigelse) som følger:

$C_{max}$	7,3 µg/ml ( $\pm$ 3,8) til 83,7 µg/ml ( $\pm$ 43,0)
$T_{1/2}$ :	6,3 timer ( $\pm$ 2,0) til 10,7 timer ( $\pm$ 6,4)
$AUC_{0-24}$	27 µg time/ml ( $\pm$ 14) til 555 µg time/ml ( $\pm$ 311)
Clearance (Cl):	11 ml/time/kg ( $\pm$ 6) til 51 ml/time/kg ( $\pm$ 44)
Fordelingsvolumen ( $V_{ss}$ ):	0,10 l/kg ( $\pm$ 0,07) til 0,44 l/kg ( $\pm$ 0,27)

Den laveste og den højeste farmakokinetiske værdi stammer ikke nødvendigvis fra hhv. den laveste og den højeste dosis. Steady-state indtræder hurtigt efter administration af AmBisome liposomal (generelt inden for 4 dage). Farmakokinetikken af AmBisome liposomal efter første dosis synes at være ikke-lineær, således at serumkoncentrationen af AmBisome liposomal er større end proportionel med dosisøgningen. Det menes, at dette ikke-proportionelle dosisrespons skyldes mætning af retikuloendothelial AmBisome liposomal-clearance. Der opstår ikke signifikant akkumulering i plasma efter gentagen administration af 1-7,5 mg/kg/døgn. Fordelingsvoluminet på Dag 1 og ved steady-state tyder på, at der er omfattende vævsdistribution af AmBisome liposomal. Efter gentagen administration af AmBisome liposomal er præparatets terminalhalveringstid ( $t_{1/2 \beta}$ ) ca. 7 timer. Udskillelse af AmBisome liposomal er ikke undersøgt. Stofskifteprocesserne for amphotericin B og AmBisome liposomal er ikke afdækket. På grund af liposomernes størrelse finder glomerulær filtration og udskillelse via nyrerne af AmBisome liposomal ikke sted, og derved undgås interaktion mellem amphotericin B og cellerne i distale tubuli



og ligeledes muligheden for nefrotoksicitet, som det ses ved konventionelle former for amphotericin B.

Nedsat nyrefunktion:

Virkningen af nedsat nyrefunktion på AmBisome liposomal farmakokinetik er ikke undersøgt. Der foreligger oplysninger, som tyder på, at dosisjustering ikke er nødvendigt hos patienter, der er i hæmodialyse eller -filtrering, men administration af AmBisome liposomal bør dog undgås under sådanne procedurer.

### 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I subkroniske toksicitetsforsøg hos hunde (1 måned), kaniner (1 måned) og rotter (3 måneder) i doser, der svarer til eller hos visse arter er mindre end de klinisk terapeutiske doser på 1-3 mg/kg/døgn, er de primære organer for AmBisome liposomal toksicitet lever og nyrer, som begge er kendt for at være primære organer for toksiciteten af amphotericin B.

AmBisome liposomal var ikke mutagent i bakterie- og pattedyrsmodeller. Der foreligger ingen undersøgelser vedrørende karcinogene virkninger ved brugen af AmBisome liposomal.

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpemidler

Alfa-tocopherol  
Cholesterol  
Distearylphosphatidylglycerol  
Hydrogeneret soya phosphatidylcholin  
Dinatriumsuccinat hexahydrat  
Saccharose (900 mg/50 mg)  
pH-regulator : Natriumhydroxid  
Saltsyre

### 6.2 Uforlideligheder

AmBisome liposomal er ikke fysisk forlidelig med natriumopløsninger og bør derfor ikke tilberedes med natrium. Natrium bør ikke tilsættes stamopløsningen. AmBisome liposomal bør kun opløses i sterilt vand og fortyndes med glucose infusionsvæske, opløsning (5 %, 10 % eller 20 %)

Dette præparat må ikke blandes med andre medicinske præparater med mindre det er angivet under pkt. 6.6

### 6.3 Opbevaringstid

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, dispersion: 4 år.

Opbevaringstid for AmBisome liposomal efter anbrud:

Da AmBisome liposomal ikke indeholder bakteriedræbende midler, bør produktet ud fra et mikrobiologisk synspunkt anvendes umiddelbart efter tilberedning. Før indgift er brugeren ansvarlig for opbevaringsforhold og opbevaringstid, som normalt ikke må overstige 24 timer ved 2 °C – 8 °C, med mindre tilberedning har fundet sted under kontrollerede og

validerede aseptiske forhold. Der er påvist følgende kemiske og fysiske holdbarhedsdata efter anbrud for AmBisome liposomal:

*Opbevaringstid af brugsfærdig tilberedning (stamopløsning):*

Hætteglas af glas: 24 timer ved højst 25 °C ved normalt lys

Hætteglas af glas og injektionssprøjter af polypropylen: Op til 7 dage ved 2 °C – 8 °C.

*Opbevaringstid af brugsfærdig infusionsvæske:*

Infusionsposer (PVC eller polyolefin): Se anbefalingerne i tabellen nedenfor:

<b>Infusionsvæske</b>	<b>Blandingsforhold</b>	<b>Koncentration af Amphotericin B mg/ml</b>	<b>Maksimal opbevaringstid ved 2 °C-8 °C</b>	<b>Maksimal opbevaringstid ved 25 °C ± 2</b>
Glucose 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
Glucose 10%	1:2	2,0	2 døgn	3 døgn
Glucose 20%	1:2	2,0	2 døgn	3 døgn

#### 6.4 Særlige opbevaringsforhold

*Pulver til koncentrat til infusionsvæske, dispersion:* Må ikke opbevares over 25 °C.

*Brugsfærdig tilberedning (stamopløsning):*

Hætteglas af glas opbevares ved højst 25 °C i op til 24 timer ved normalt lys. Må ikke nedfryses.

Hætteglas af glas og injektionssprøjter af polypropylen opbevares ved 2 °C – 8 °C i op til 7 dage. Må ikke nedfryses.

Delvist anvendte hætteglas må IKKE GEMMES med henblik på senere brug.

*Brugsfærdig infusionsvæske:*

Infusionsposer (PVC eller polyolefin) opbevares ved højst 25 °C ved normalt lys eller ved 2 °C – 8 °C. Må ikke nedfryses.

Hos patienten: Ingen

#### 6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Hætteglas.

#### 6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

LÆS HELE AFSNITTET OMHYGGELIGT IGENNEM FØR OPLØSNING  
PÅBEGYNDES

**AmBisome liposomal kan ikke erstattes med andre amphotericinpræparater.**

**AmBisome liposomal skal opløses i sterilt vand til injektion (uden bakteriostatikum) og fortyndes i glucose infusionsvæske (5 %, 10 % eller 20 %).**

Ved anvendelse af andre opløsninger end de anbefalede eller tilstedeværelsen af et bakteriostatiskum (f.eks. benzyl alkohol) kan AmBisome liposomal fælde ud.

AmBisome liposomal er IKKE forligelig med saltvand og må derfor ikke opløses eller fortyndes med saltvand eller gives gennem en intravenøs adgang, som tidligere har været anvendt til saltvand med mindre slangen er skyllet med glucose infusionsvæske (5 %, 10 % eller 20 %). Kan dette ikke lade sig gøre, må AmBisome liposomal gives gennem en separat slange.

UNDLAD at blande AmBisome liposomal med andre lægemidler eller elektrolytter.

Aseptisk teknik skal følges nøje ved håndtering, da der ikke er tilsat konserveringsmidler eller bakteriostatika til AmBisome liposomal eller de anførte midler specificerede til opløsning og fortynding.

Hætteglas med AmBisome liposomal indeholdende 50 mg amphotericin B forberedes på følgende måde:

1. Tilsæt 12 ml sterilt vand til injektion til hvert AmBisome liposomal hætteglas, hvorved stamopløsningen indeholder 4 mg/ml amphotericin B.
2. STRAKS efter tilsætning af sterilt vand SKAL HÆTTEGLASSET OMRYSTES KRAFTIGT i 30 sekunder for at få en fuldstændig opløsning af AmBisome liposomal. Efter opløsning er koncentratet en gennemskinnelig, gul *dispersion*. Kontroller at hætteglasset ikke indeholder synlige partikler og fortsæt med at omryste indtil fuldstændig opløsning. Stamopløsningen må ikke anvendes, hvis der er tegn på udfældning af fremmede partikler.
3. Beregn mængden af opløst (4 mg/ml) AmBisome liposomal (stamopløsning), der skal fortyndes (se tabellen nedenfor).
4. Infusionsvæsken fås ved fortynding af AmBisome liposomal stamopløsningen med mellem en (1) del og nitten (19) dele glucose infusionsvæske (5 %, 10 % eller 20 %) til den anbefalede koncentration på mellem 0,2 mg/ml til 2,0 mg/ml amphotericin givet som AmBisome liposomal (se tabellen nedenfor).
5. Udtag den beregnede mængde AmBisome liposomal stamopløsning med en steril sprøjte. Filtrer den udtagne mængde AmBisome liposomal stamopløsning gennem det medfølgende 5 mikrometer filter ned i en steril beholder med den korrekte mængde glucose infusionsvæske (5 %, 10 % eller 20 %)

Et in-line membranfilter kan anvendes til intravenøs infusion af AmBisome liposomal, men den gennemsnitlige porediameter på filtret må ikke være mindre end 1,0 mikrometer.

**Eksempel på tilberedning af AmBisome liposomal infusionsvæske, dispersion med en dosis på 3 mg/kg/dag i 5 % glucose infusionsvæske**

Vægt (kg)	Antal hætteglas	AmBisome liposomal mængde (mg) til yderligere fortynding	Volumen AmBisome liposomal stamopløsning (ml)*	Tilberedelse af en koncentration på 0.2 mg/ml (1:20 fortynding)		Tilberedelse af en koncentration på 2.0 mg/ml (1:2 fortynding)	
				Volumen 5 % glucose (ml)	Total volumen (ml AmBisome liposomal plus 5 % glucose)	Volumen 5 % glucose (ml)	Total volumen (ml AmBisome liposomal plus 5 % glucose)
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 hætteglas med AmBisome liposomal er opløst med 12 ml sterilt vand for at give en koncentration på 4 mg/ml amphotericin B.

Opbevar ikke delvist anvendte hætteglas til senere anvendelse til patienter.

Alt ikke anvendt produkt eller affald skal bortskaffes i henhold til nationale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill,  
County Cork, T45 DP77  
Irland

**Repræsentant**

Gilead Sciences Sweden AB  
Hemvärnsgatan 9  
171 54 Solna  
Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSENUMMER (NUMRE)**

14648

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

11. oktober 1994

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

23. juni 2020