

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMBISOME 50 mg IV İnfüzyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her flakon aktif madde olarak lipozomlar içinde kapsüllü 50 mg amfoterisin B (50.000 ünite) içermektedir.

Karışım sonrası, bileşim 4 mg/mL amfoterisin B içermektedir.

Yardımcı maddeler:

Sukroz.....900 mg
Disodyum süksinat heksahidrat.....27 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon karışımı için liyofilize lipozomal amfoterisin B
Steril, sarı liyofilize toz/kek

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- AMBISOME duyarlı organizmalara bağlı olarak gelişen sistemik mikotik enfeksiyonların tedavisinde (örn. Kriptokokoz, Kuzey Amerika blastomikozu, dissemine kandidiyaz, kokidiodomikoz, aspergilloz, histoplazmoz, mükormikoz gibi) ve bazı Amerikan mukokütanöz leishmaniasis vakalarının tedavisinde endikedir.
- AMBISOME , nötropenik hastalarda nedeni bilinmeyen ateşin (FUO) tedavisinde endikedir. Bu anlamda FUO, en az 96 saat antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen inatçı ateş olarak tanımlanır; bu tip ateş bu hasta popülasyonunda sistemik bir mantar enfeksiyonunun göstergesidir. AMBISOME tedavisine başlanmadan önce FUO nedeni olabilen yaygın viral, parazitik veya mikobakteriyal enfeksiyonlar incelenerek /mümkün olduğunca hariç tutulmalıdır.
- AMBISOME immünyeterliliği olan yetişkin ve çocuk hastalardaki *visceral leishmaniasis* 'in primer tedavisinde endikedir. AMBISOME, immünyetmezliği olan hastalarda (örn. HIV pozitif) da *visceral leishmaniasis* 'in primer tedavisinde endikedir.

Bu ilaç, sadece pozitif deri reaksiyonuna neden olan ya da serolojik teste yanıt veren ve klinik olarak belirgin olmayan mantar hastalıklarının tedavisinde kullanılmamalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

AMBISOME olarak amfoterisin dozu her bir hastanın spesifik gereksinimlerine göre ayarlanmalıdır.

Sistemik mikotik enfeksiyonların tedavisi için:

Tedaviye genellikle 1 mg/kg/gün dozu ile başlanır ve gerekirse doz kademeli olarak 5 mg/kg/gün'e kadar artırılır. Toplam doz gereksinimleri ve mikozların rezolüsyonu için gerekli tedavi süresine ait yeterli veri mevcut değildir.

Nötropenik hastalarda nedeni bilinmeyen ateşin tedavisi için:

Başlangıç dozu günde kilo başına 1-3 mg/kg/gün olmalıdır. Gerekirse doz 5 mg/kg/gün'e çıkartılabilir.

Visceral leishmaniasis:

Doz, 21 gün süreyle günde kilo başına 1-1.5 mg veya 10 gün süreyle günde kilo başına 3 mg olarak kullanılabilir. İmmünyetersizliği olan (örn. HIV pozitif) hastalarda doz, 21 gün süreyle günde kilo başına 1-1.5 mg kullanılabilir. Nüks riski nedeniyle, idame tedavisi veya reindüksiyon tedavisi gerekebilir.

Uygulama şekli:

Test dozu (1 mg) 10 dakika yavaşça infüze edilmeli ve infüzyondan sonra hasta 30 dakika yakından takip edilmelidir.

AMBISOME, 30-60 dakika süre ile intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. Beş mg/kg/gün'den yüksek dozlarda, intravenöz infüzyonun 2 saat sürede verilmesi önerilmektedir (bakınız bölüm 4.4).

İntravenöz infüzyon için önerilen konsantrasyon 0.20 mg/mL-2 mg/mL AMBISOME olarak amfoterisindir (bakınız bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

AMBISOME, klinik çalışmalarda önceden böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalara 1 – 5 mg/kg/gün doz ile verilmiştir ve doz ya da uygulama sıklığında ayarlama yapılması gerekmemiştir (bakınız bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar için bir doz önerisinde bulunmak için veri yoktur (bakınız bölüm 4.4).

Uygulamadan önce, ürünün dilüsyonu ve bileşimine yönelik talimat için, bölüm 6.6'ya bakınız.

Pediyatrik popülasyon: Çocuklardaki sistemik mantar enfeksiyonları ve nedeni bilinmeyen ateş AMBISOME ile başarıyla tedavi edilmiştir. İstenmeyen yan etki erişkinlerde bildirilenlere benzerdir.

AMBISOME, 1 ay-18 yaş arası çocuk hastalarda araştırılmıştır. Doz, erişkinlerdeki gibi kg başına vücut ağırlığı esas alınarak hesaplanmalıdır. AMBISOME için güvenlik ve etkililik, 1 aylıktan küçük bebeklerde belirlenmemiştir. Bu nedenle bu yaş grubuna verilmemelidir.

Geriyatrik popülasyon: Doz ve doz sıklığında bir değişiklik gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

İlaça ve ilacın içerdiği maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir, ancak tedavi gerektiren durum hekime göre hayatı tehdit ediyorsa ve AMBISOME tedavisi dışında bir seçenek yoksa kullanılabilir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

AMBISOME infüzyonu ile anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlar görülmüştür. AMBISOME da dahil olmak üzere amfoterisin içeren ürünlerin uygulanması sırasında infüzyonla ilişkili diğer reaksiyonlar da dahil alerjik tip reaksiyonlar oluşabilir (bakınız bölüm 4.8) Bu nedenle, yeni bir tedavi dönemi öncesinde bir test dozu verilmesi hala tavsiye edilir. Bu amaçla, küçük bir miktarda AmBisome infüzyon (örneğin, 1 mg) yaklaşık 10 dakika boyunca tatbik edilebilir, infüzyon durdurulur ve hasta sonraki 30 dakika boyunca dikkatli bir şekilde gözlemlenir. Hiçbir ciddi alerjik ya da anafilaktik / anafilaktoid reaksiyon oluşmaz ise AmBisome dozunun infüzyonuna devam edilebilir. Ciddi bir anafilaktik reaksiyon oluştuğunda, infüzyona derhal son verilmeli ve hastaya daha fazla AMBISOME infüzyonu uygulanmamalıdır. AMBISOME da dahil olmak üzere amfoterisin B içeren ürünlerin uygulanması sırasında infüzyonla ilişkili diğer şiddetli reaksiyonlar oluşabilir (bakınız bölüm 4.8). İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar genellikle şiddetli olmasa da, AMBISOME tedavisi alan hastalara bu reaksiyonların tedavisi veya engellenmesi için alınması gereken tedbirler söylenmelidir. Daha düşük infüzyon hızı (2 saat boyunca) veya difenhidramin, parasetamol, petidin ve/veya hidrokortizonun rutin dozları, bu reaksiyonların engellenmesinde veya tedavisinde başarılı olmuştur.

Hastanede yatan hastalarda veya ciddi advers olay potansiyeli nedeniyle yakından izlenmesi mümkün hastalarda kullanılmalıdır

AMBISOME'un klasik amfoterisin B'den, özellikle nefrotoksisite açısından, daha az toksisitesi olduğu gösterilmiştir, ancak böbrekle ilgili olanlar da dahil olmak üzere istenmeyen etkiler yine de görülebilir.

Günlük 3 mg/kg AMBISOME'un daha yüksek dozlarla (5, 6 veya 10 mg/kg/gün) karşılaştırıldığı çalışmalarda, artmış serum kreatinin, hipopotasemi ve hipomagnezemi sıklık oranlarının, yüksek doz gruplarında belirgin olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Potasyum ve magnezyum başta olmak üzere serum elektrolitlerinin ve aynı şekilde böbrek, karaciğer ve hematopoietik fonksiyonların düzenli laboratuvar değerlendirmeleri yapılmalıdır. Bu, özellikle nefrotoksik ilaçlar birlikte alınıyorsa önemlidir (bakınız bölüm 4.5). Hipopotasemi riski nedeniyle, AMBISOME tedavisi boyunca uygun potasyum desteği gerekmektedir. Eğer böbrek fonksiyonunda klinik olarak anlamlı bir azalma veya diğer parametrelerin kötüleşmesi oluşursa, doz

azaltılması, tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Lökosit transfüzyonu sırasında veya hemen sonrasında, amfoterisin B (sodyum deoksikolat kompleksi olarak) verilen hastalarda, akut pulmoner toksisite bildirilmiştir. Bu infüzyonların, mümkün olduğunca uzun aralıklarla yapılması ve akciğer fonksiyonlarının da dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Diyabetik hastaların tedavisinde: AMBISOME'un her bir flakonunun yaklaşık 900 mg sukroz içerdiğine dikkat edilmelidir. Bu ürün şeker ihtiva etmektedir.

Böbrek diyalizi olan hastaların tedavisinde: Veriler, hemodiyaliz veya filtrasyon işlemleri geçiren hastalarda doz ayarlanmasına gerek olmadığını göstermektedir. Bununla beraber, prosedür sırasında AMBISOME uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukroz-izomaltaz yetmezliği gibi nadir kalıtsal sorunları olan hastalar bu ilacı almamalıdır.

Bu tıbbi ürün, şişe başına en az 1 mmol sodyum (23 mg) içermektedir; sodyum içeriği nedeniyle herhangi bir advers etki beklenmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

AMBISOME ile özgün ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, aşağıdaki ilaçların amfoterisin B ile etkileşimi bilinmektedir ve bunlar AMBISOME ile etkileşime girebilirler:

Nefrotoksik ilaçlar: Amfoterisin B'nin diğer nefrotoksik ajanlarla (örneğin: siklosporin, aminoglikozidler ve pentamidin) beraber uygulanması, bazı hastalarda ilaca bağlı renal toksisite potansiyelini artırabilir. Bununla beraber, beraberinde siklosporin ve/veya aminoglikozidler alan hastalarda AMBISOME, amfoterisin B'ye göre daha az nefrotoksisite ile ilişkilidir.

Herhangi bir nefrotoksik ilaç ile birlikte AMBISOME alan hastalarda, böbrek fonksiyonlarının düzenli olarak izlenmesi önerilmektedir.

Kortikosteroidler, kortikotropin (ACTH) ve diüretikler: Kortikosteroidler, ACTH ve diüretiklerle (lup ve tiazid) birlikte kullanımı, hipopotasemi artırabilir.

Dijital glikozidleri: AMBISOME'a bağlı hipopotasemi, dijital toksisitesini artırabilir.

İskelet kası gevşeticileri: AMBISOME'a bağlı hipopotasemi, çizgili kas gevşeticilerinin (örn. tubokürarin) kürariform etkilerini güçlendirebilir.

Antifungaller: Flusitozin ile birlikte kullanılması, muhtemelen hücreye alımını ve/veya renal atılımını bozarak flusitozin toksisitesini artırabilir. Birlikte kullanıldıklarında amfoterisin dozunun azaltılması gerekir.

Antineoplastik ajanlar: Antineoplastik ajanlarla birlikte kullanılması renal toksisite, bronkospazm ve hipotansiyon potansiyelini artırabilir. Konkoman antineoplastik ajan kullanımı, dikkatli bir şekilde yapılmalıdır.

Lökosit transfüzyonları: Amfoterisin B (sodyum deoksikolat kompleksi olarak) verilen hastalarda, lökosit transfüzyonu sırasında veya hemen sonrasında akut pulmoner toksisite bildirilmiştir. Bu infüzyonların, mümkün olduğunca aralıklarla uygulanması ve pulmoner fonksiyonların dikkatle izlenmesi önerilmektedir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

AmBisome ve hormonal kontraseptif ilaçlar arasındaki etkileşim potansiyelini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda doğumdan sonra gebelik/embriyonal /fetal gelişim/doğum yada gelişimi için doğrudan yada dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (bkz. bölüm 5.3)

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan teratojenite çalışmalarının sonuçlarına göre, AMBISOME'un bu türlerde herhangi bir teratojenik potansiyeli yoktur.

AMBISOME'un gebe kadınlardaki güvenliliği belirlenmemiştir. Gebelik sırasında AMBISOME ancak olası yararlar, anne ve fetus açısından muhtemel risklerin üzerindeyse kullanılmalıdır.

Gebe kadınlarda sistemik mantar enfeksiyonları klasik amfoterisin B ile fetüs üzerinde belirgin bir etki görülmesizden tedavi edilmiştir, ancak bildirilmiş olan olgu sayısı, gebelikte AMBISOME kullanımının güvenliliği ile ilgili bir sonuca varmak için yeterli değildir.

Laktasyon dönemi

AMBISOME'un insanlarda süte geçip geçmediği bilinmemektedir. AMBISOME kullanımı sırasında emzirme yapılıp yapılamayacağı ile ilgili kararı verirken çocuk açısından olası riski, emzirmenin çocuğa yararını ve AMBISOME tedavisinin anneye faydasını göz önüne almak gerekmektedir.

Laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Erkek veya dişi sıçanların üreme fonksiyonunda hiçbir istenmeyen etki görülmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araba veya makine kullanabilme yeteneği üzerine etkileriyle ilgili çalışma yapılmamıştır. AMBISOME'un aşağıda bildirilen bazı istenmeyen etkileri, araç ve makine kullanmaya etki edebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

AMBISOME uygulaması sırasında, infüzyonla ilişkili en sık görülen reaksiyonlar ateş ve titremedir. Daha az sıklıkla görülen infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, , göğüste sıkışma veya ağrı, dispne, bronkospazm, yüzde kızarma, taşikardi, hipotansiyon ve müküloskeletal ağrı (kemik ağrısı, sırt ağrısı ve artralji olarak tarif edilir) gibi semptomların bir veya birkaçından oluşmaktadır. Bunlar infüzyona son verilmesiyle hızla ortadan kalkmıştır ve verilen her sonraki doz ile veya daha düşük infüzyon hızı uygulandığında (2 saatin üzerinde) oluşmayabilir.

Ayrıca, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, premedikasyon uygulamasıyla da önlenabilir. Bununla birlikte, infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar, AMBISOME'un tamamen kesilmesini gerektirebilir (bakınız bölüm 4.4).

Çift-kör, karşılaştırılmalı iki çalışmada AMBISOME'la tedavi edilen hastalarda, klasik amfoterisin B veya amfoterisin B lipid kompleks tedavisi alan hastalara kıyasla, infüzyonla ilişkili reaksiyon sıklığı anlamlı derecede daha düşüktür.

AMBISOME ve klasik amfoterisin B tedavisinin karşılaştırıldığı, randomize, kontrollü klinik çalışmalarda 1000'in üzerindeki hastadan elde edilen havuzlanmış veriler, AMBISOME ile tedavi edilen hastalarda, klasik amfoterisin B ile tedavi edilen hastalara göre önemli ölçüde daha az şiddette ve daha az sıklıkta istenmeyen etkinin olduğunu göstermektedir.

Klasik amfoterisin B ile bir dereceye kadar nefrotoksisite gelişebilir; ilacı intravenöz yolla alan hastaların çoğunda görülür. Çift-kör iki çalışmada, AMBISOME ile görülen nefrotoksisite sıklığı (başlangıçtaki değerin 2 katından fazla serum kreatinin artışı olarak ölçülmektedir), klasik amfoterisin B veya amfoterisin B lipid komplekste bildirilenin yaklaşık yarısı kadardır.

Klinik alışma verileri ve pazarlama sonrası deneyime dayanarak, AMBISOME'la ilişkili bulunan istenmeyen etkiler aşağıda verilmiştir. Sıklık, AMBISOME ile tedavi edilen 688 hastada yapılan havuzlanmış klinik çalışmalardan elde edilen analize dayanmaktadır: pazarlama sonrası deneyimle belirlenen istenmeyen etki sıklığı bilinmemektedir. İstenmeyen etkiler MedDRA sistemi kullanılarak, vücut sistemi-organ sınıfı başlığı altında sıralanmıştır. Her sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler azalan şiddete göre verilmiştir.

Sıklığın tanımlanması:

Çok yaygın ($\geq 1/10$)

Yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$)

Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)

Seyrek ($\geq 1/10.000$ - $< 1/1.000$)

Çok seyrek ($< 1/10000$)

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni

Bilinmiyor: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktoid reaksiyon

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar, aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipopotasemi.

Yaygın: Hiponatremi, hipokalsemi, hipomagnezemi, hiperglisemi.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Konvülsiyon

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Taşikardi

Bilinmiyor: Kalp durması, aritmi

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipotansiyon, vazodilatasyon, yüz kızarması.

Solunum, göğüs bozukluğu ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Nefes darlığı

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: İshal, karın ağrısı

Karaciğer safra yolları hastalıkları

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri, hiperbilirübinemi, artmış alkalen fosfataz

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Bilinmiyor: Anjiyonötik ödem

Kas iskelet bozuklukları ve bağ doku hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı

Bilinmiyor: Rabdomiyoliz (hipopotasemi ile ilişkili), müsküloskeletal ağrı (kemik ağrısı ve artralji olarak tarif edilir)

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın: Artmış kreatinin, kan üresinde artış

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği, böbrek bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Rigor, sıcaklık

Yaygın: Göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Filebit

Fosfor Biyokimya Testlerine Etki:

AMBISOME alan hastalardan alınan örnekler, PHOSm testi ile analiz edildiğinde (örneğin, Synchron LX20'yi içeren Beckman Coulter analiz aletinde kullanıldığında), serum fosfor düzeylerinde gerçek olmayan yükselmeler görülebilir. Bu test, insan serumu, plazma veya idrarında inorganik fosforun kantitatif olarak ölçülmesi amacıyla yapılmaktadır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akut doz aşımına bağlı AMBISOME toksisitesi belirlenmemiştir. Eğer doz aşımı olursa uygulama hemen kesilir. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları dahil klinik durum, serum elektrolitleri ve hematolojik durum yakından izlenmelidir. Semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Hemodiyaliz veya periton diyalizi, AMBISOME'un eliminasyonunu etkilememektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanım amaçlı antimikotikler, antibiyotikler.

ATC kodu: J02AA01

Amfoterisin B, *Streptomyces nodosus* tarafından üretilen makrosiklik, polien antifungal bir antibiyotiktir.

Lipozomlar, fosfolipidler gibi çeşitli amfilik maddelerden yapılmış kapalı, küresel yapılardır. Fosfolipidler, sulu çözeltilere maruz kaldığında çift tabakalı membran haline geçerler. Amfoterisin lipofilik kısmı ilacın, lipozomların lipid tabakaları arasına alınmasını sağlar.

Amfoterisin B, mantarın duyarlılığına ve vücut sıvılarındaki konsantrasyonuna bağlı olarak fungistatik ya da fungisittir. İlacın, mantar hücre membranındaki sterollere bağlanarak membran geçirgenliğini değiştirdiği ve çeşitli küçük moleküllerin sızmasını sağlayarak etkisini gösterdiği düşünülmektedir. Memeli hücre membranı da sterol içerir ve Amfoterisin B'nin insan ve mantar hücrelerinde yaptığı tahribatın aynı mekanizmaya bağlı olabileceği öne sürülmektedir.

AMBISOME'un antifungal komponenti olan Amfoterisin B mantarların çoğu türlerine karşı in vitro yüksek etkinlik gösterir. Amfoterisin B in vitro olarak 0.03–1.0

$\mu\text{g/mL}$ konsantrasyonlarında *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida türleri*, *Blastomyces dermatitis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenkii*, *Mucor mucedo* ve *Aspergillus fumigatus*'un çoğu suşunu inhibe etmektedir. Amfoterisin B'nin bakteri ve virüsler üzerindeki etkisi minimumdur ya da yoktur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Amfoterisin B'nin toplam plazma konsantrasyonlarına dayanan AMBISOME'un farmakokinetik profili, 3-20 gün, 1 saatlik 1.0-7.5 mg/kg/gün AMBISOME infüzyonu alan febril nötropeni olan kanser hastalarında ve kemik iliği transplantı hastalarında belirlenmiştir. AMBISOME'un, klasik amfoterisin B preparatları için literatürde rapor edilenden önemli farklılık gösteren bir farmakokinetik profili vardır. AMBISOME'da klasik amfoterisin B uygulamasına göre daha yüksek amfoterisin B plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve artmış maruz kalma (AUC_{0-24}) görülür. İlk ve son dozdan sonra, AMBISOME'un farmakokinetik parametreleri (ortalama \pm standart sapma) aşağıdaki aralıkta yer almaktadır:

C_{maks} :	7.3 $\mu\text{g/mL}$ (± 3.8)-83.7 $\mu\text{g/mL}$ (± 43.0)
AUC_{0-24} :	27 $\mu\text{g}\cdot\text{saat/mL}$ (± 14)-555 $\mu\text{g}\cdot\text{saat/mL}$ (± 311)

Dağılım:

1-7.5 mg/kg/günlük tekrarlanan uygulama sonrasında plazmada ilaç önemli derecede birikmez. Birinci gündeki ve kararlı durumda dağılım hacmi, AMBISOME'un çok geniş doku dağılımı olduğunu göstermektedir.

Dağılım hacmi (Vd): 0.10 L/kg (± 0.07)-0.44 L/kg (± 0.27)

Biyotransformasyon:

AMBISOME ve amfoterisin B'nin metabolik yolları bilinmemektedir.

Eliminasyon:

AMBISOME'un tekrarlanan uygulamasından sonra, AMBISOME için terminal eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2\beta}$) yaklaşık 7 saattir. AMBISOME'un atılımı incelenmemiştir. Lipozomların büyüklüğüne bağlı olarak, AMBISOME'un glomerüler filtrasyonu veya renal eliminasyonu yoktur. Böylece, amfoterisin B'nin distal tübül hücreleri ile etkileşimi engellenir ve bu da klasik amfoterisin B preparatları ile görülen nefrotoksisite potansiyelini azaltır.

$T_{1/2}$:	6.3 saat (± 2.0)-10.7 saat (± 6.4)
Klerens (Cl):	11 mL/saat/kg (± 6)-51 mL/saat/kg (± 44)

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Minimum ve maksimum farmakokinetik değerler, mutlaka sırasıyla en düşük veya en yüksek dozlardan gelmek zorunda değildir. AMBISOME'un uygulanmasından sonra, kararlı duruma çabuk ulaşılmıştır (genel olarak dozun 4 günü içinde). İlk doz sonrasında AMBISOME farmakokinetiği, serum AMBISOME konsantrasyonları, artan doz ile orantılı olmayıp daha büyük olduğundan doğrusal değildir. Bu orantılı

olmayan doz cevabının, retikuloendotelial AMBISOME klerensinin doyurulmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğunun AMBISOME'un farmakokinetikleri üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Veriler, hemodiyaliz veya filtrasyon işlemleri geçiren hastalarda doz ayarlanmasına gerek olmadığını göstermektedir. Bununla beraber, prosedür sırasında AMBISOME uygulanmasından kaçınılmalıdır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Köpeklerde (1 ay), tavşanlarda (1 ay) ve sıçanlarda (3 ay) eşit dozlarda veya bazı türlerde, 1-3 mg/kg/gün'lük klinik terapötik dozlardan daha az dozlarda yapılan subkronik toksisite çalışmalarında, AMBISOME toksisitesi için hedef organlar, amfoterisin B toksisitesi için hedef organlar olarak bilinen karaciğer ve böbreklerdir.

AMBISOME, bakteri ve memeli sistemlerinde non-mutajeniktir.

AMBISOME ile karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

Erkek veya dişi sıçanların üreme fonksiyonunda herhangi bir istenmeyen etki görülmemiştir.

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan teratojenite çalışmalarının sonuçlarına göre, AMBISOME'un bu türlerde herhangi bir teratojenik potansiyeli yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidrojene soya fosfatidilkolin

Kolesterol

Distearoilfosfatidilgliserol

Alfa tokoferol

SukrozDisodyum süksinat heksahidrat

Sodyum hidrokisit/Hidroklorik asit (pH ayarı için)*

* Bitmiş üründe bulunmaz

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da sözü edilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

AMBISOME serum fizyolojik ile geçimli değildir ve diğer ilaçlarla ve elektrolitlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

48 ay.

İlk açılıştan sonra AMBISOME'un raf ömrü:

AMBISOME herhangi bir bakteriyostatik ajan içermediği için, mikrobiyolojik açıdan, hazırlanan veya dilüe edilen ürün derhal kullanılmalıdır.

Uygulamadan önceki saklama süresi ve koşulları, kullanan kişinin sorumluluğundadır. Çözeltinin hazırlanması kontrollü ve uygun aseptik koşullar altında yapılmıyorsa, normal olarak, 2°C -8°C'de 24 saatten fazla olmamalıdır.

Bununla birlikte, AMBISOME için aşağıdaki kimyasal ve fiziksel kullanım stabilite verileri gösterilmiştir:

• Hazırlamadan sonra kimyasal ve fiziksel kullanım stabilitesi:

Cam flakonlar, 25±2°C'de 24 saat için ortam ışığına maruz kalabilir.

Cam flakonlar ve polipropilen şırıngalar, 2°C -8°C'de 7 gün saklanabilir.

Dondurmayınız.

Kısmen kullanılmış flakonları, hastalarda daha sonra kullanmak üzere **SAKLAMAYINIZ.**

• Dekstroz ile seyreltilerek hazırlanmış ürünün fiziksel ve kimyasal kullanım stabilitesi:

PVC veya Polyolefin infüzyon torbaları: Aşağıdaki tabloda yer alan önerilere bakınız.

Çözücü	Dilüsyon	Amfoterisin B Konsantrasyonu mg/mL	2°C -8°C'de Maksimum Depolama Süresi	25±2°C'de Maksimum Depolama Süresi
%5 Dekstroz	1:2	2.0	7 gün	48 saat
	1:8	0.5	7 gün	48 saat
	1:20	0.2	4 gün	24 saat
%10 Dekstroz	1:2	2.0	48 saat	72 saat
%20 Dekstroz	1:2	2.0	48 saat	72 saat

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Hazırlanmış ilacın saklama koşulları için, bakınız bölüm 6.3.

AMBISOME: Açılmamış flakonları 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

AMBISOME, steril 15 mL'lik Tip I cam flakonlarda bulunmaktadır. Kapağı ise West 4416/50 gri butil kauçuk tıpa ve alüminyum halka ve plastik "flip-off" kapaktan oluşmaktadır. Tek dozluk flakonlar, her biri birer filtre ile birlikte karton kutuya paketlenmiştir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak atılmalıdır.

İLACI UYGULAYACAK OLAN DOKTOR VEYA HEMŞİRE İÇİNDİR:

İLACI HAZIRLAMAYA BAŞLARKEN BU BÖLÜMÜ DİKKATLİCE OKUYUNUZ.

AMBISOME diğer amfoterisin ürünleri ile DEĞİŞTİRİLEMEZ.

AMBISOME Steril Enjeksiyonluk Su kullanılarak hazırlanmalıdır (bakteriostatik ajan içermeyen) ve yalnız infüzyon amaçlı Dekstroz çözeltisi (%5, %10 veya %20) ile seyreltilmelidir.

Önerilenler dışında herhangi bir çözeltinin kullanımı veya çözeltide bakteriyostatik bir ajan varlığı (örneğin benzil alkol), AMBISOME'un çökmesine neden olabilir.

AMBISOME fiziksel olarak serum fizyolojik ile GEÇİMSİZDİR ve serum fizyolojik ile karıştırılmamalı ya da seyreltilmemelidir; ayrıca infüzyon amaçlı dekstroz solüsyonu (%5, %10 veya %20) ile yıkanmadıkça, daha önce serum fizyolojik için kullanılmış bir intravenöz yoldan verilmemelidir. Bu mümkün değilse, AMBISOME ayrı bir yoldan verilmelidir.

AMBISOME'u, diğer ilaç ve elektrolitlerle KARIŞTIRMAYINIZ.

AMBISOME içinde ya da hazırlama ve seyreltme materyallerinde koruyucu ya da bakteriyostatik ajanlar bulunmadığından, bütün işlemlerde aseptik teknikler dikkate alınmalıdır.

Aşağıdaki şekilde 50 mg Amfoterisin B içeren AMBISOME flakonu hazırlanır:

1. Her AMBISOME flakonuna 12 mL steril enjeksiyonluk su eklenir. Meydana gelen preparat 4 mg/mL amfoterisin B içerir.
2. Suyun eklenmesinden hemen sonra AMBISOME'un tamamen dağılmış olması için, FLAKONLAR KUVVETLİCE EN AZ 30 SANİYE ÇALKALANIR. Enjeksiyonlar için uygun su ile karıştırıldıktan sonra, bileşik saydam ve sarı renk alır. Flakon partikül madde yönünden incelenir ve tam bir dağılım elde edilene

kadar çalkalamaya devam edilir. Herhangi bir çökelti veya yabancı cisime ait belirti varsa, materyeli kullanmayınız.

- İleri seyreltme için çözündürülen AMBISOME miktarı (4 mg/mL) hesaplanır. (Aşağıdaki tabloya bakınız).
- Önerilen oranda 2 mg/mL amfoterisin B yani AMBISOME sağlayacak şekilde son konsantrasyon elde etmek için, infüzyon çözeltisi bire (1)'e on dokuz (19) hacimde infüzyona uygun dekstroz çözeltisi (%5, %10 veya %20) ile seyreltilerek hazırlanır (aşağıdaki tabloya bakınız).
- Hesaplanan hacimde AMBISOME bileşiği, steril bir enjektöre çekilir. Beş (5) mikronluk filtre kullanılarak, AMBISOME preparasyonu doğru miktarda İnfüzyonluk Dekstroz çözeltisi (%5, %10 veya %20) içeren steril bir kabak aktarılır.
AMBISOME'un intravenöz infüzyonu için, hat içi membran filtresi kullanılabilir. Bununla birlikte, filtrenin ortalama delik çapı 1 mikrondan daha az olmamalıdır.

Örnek olarak, AMBISOME çözeltisinin %5 infüzyonluk dekstroz çözeltisi içinde, 3mg/kg/gün infüzyon dozunda hazırlanması

Ağırlık (kg)	Flakon sayısı	Daha fazla çözelti için çekilecek AMBISOME (mg) miktarı	Bileşikteki AMBISOME hacmi (mL)*	0.2mg/mL konsantrasyon yapmak için (1:19 seyreltme)		2.0mg/mL konsantrasyon için (1:2 seyreltme)	
				Gerekli olan %5 dekstroz (mL)	Toplam hacim (mL; AMBISOME artı %5 dekstroz)	Gerekli olan %5 dekstroz (mL)	Toplam hacim (mL; AMBISOME artı %5 dekstroz)
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

* Her bir AMBISOME (50mg) flakonu, 4mg/mL Amfoterisin B elde etmek için, 12mL enjeksiyonluk su ile karıştırılır.

Kısmen kullanılmış flakonları, daha sonraki kullanımlar için SAKLAMAYINIZ.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.

Maya Plaza

Yıldırım Oğuz Göker Cad. Orkide Sk.

No:A3 Kat:11 Akatlar-İstanbul

Tel: 0212 362 03 00

Faks: 0212 362 03 01

8. RUHSAT NUMARASI
22.07.2010 – 130/18

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.03.1994

Ruhsat yenileme tarihi: 18.03.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ