

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

AMBISOME® 50 mg IV infüzyon için liyofilize toz içeren flakon

Steril

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, histoplasmoz, 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.

AMBISOME, 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.

Mukormikoz:

Önerilen başlangıç dozu 5 mg/kg/gün'dür. Tedavi süresi kişiye özel olarak belirlenmelidir. Klinik uygulamada yaygın olarak 6-8 haftalık kür uygulanmaktadır; derin enfeksiyonlarda veya uzamış kemoterapi kürleri ya da nötropeni olan durumlarda daha uzun süreli tedavi gerekebilir.

Klinik araştırmalarda ve uygulamalarda 5 mg/kg'dan daha yüksek dozlar (en fazla 10 mg/kg'a kadar dozlar) kullanılmasına karşın AMBISOME'un mukormikoz tedavisinde bu yüksek dozlarda kullanımına dair güvenilirlik ve etkililiğine ilişkin veriler sınırlıdır. Bu nedenle, potansiyel tedavi faydalarının daha yüksek AMBISOME dozlarında bilinen yüksek toksisite riskinden daha ağır bastığının düşünülüp düşünülmediğini belirlemek için bireysel hasta seviyesinde bir fayda/risk değerlendirmesi yapılmalıdır (bakınız Bölüm 4.4).

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.

Geriatrik 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.

AMBISOME soya yağı içerir. Fıstık veya soyaya alerjiniz varsa bu tıbbi ürünü kullanmayınız.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlar

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.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

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.

Renal toksisite

AMBISOME'un klasik amfoterisin B'den, özellikle nefrotoksisite açısından, daha az toksisitesi olduğu gösterilmiştir, ancak böbrek yan etkileri yine de görülebilir.

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

Uzun süreli tedavi gerektiren durumlarda özellikle dikkatli olunmalıdır. Potasyum ve magnezyum başta olmak üzere serum elektrolitlerinin ve aynı şekilde böbrek, karaciğer ve hematopoietik fonksiyonların düzenli laboratuvar değerlendirmeleri en az haftada bir kez yapılmalıdır. Bu, özellikle nefrotoksik ilaçlar birlikte alınıyorsa önemlidir (bakınız bölüm 4.5). Bu hastalarda böbrek fonksiyonları daha yakından takip edilmelidir. Hipokalemi riski nedeniyle, AMBISOME tedavisi boyunca uygun potasyum desteği gerekebilir. Eğer böbrek fonksiyonunda klinik olarak anlamlı bir azalma veya diğer parametrelerin kötüleşmesi olursa, doz azaltılması, tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Pulmoner toksisite

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

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

AMBISOME ile özgün ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, aşağıdaki tıbbi ürünlerin 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, hipokalemiyi artırabilir.

Dijital glikozidleri

AMBISOME'a bağlı hipokalemi, dijital toksisitesini artırabilir.

İskelet kası gevşeticileri

AMBISOME'a bağlı hipokalemi, çizgili kas gevşeticilerinin (örn. Tubokürarin) kürariform etkilerini güçlendirebilir.

Antifungaller

AMBISOME ile flusitozin kullanımının yararına dair hiçbir kanıt gözlenmemiştir.

Flusitozin ile birlikte kullanım muhtemelen hücreye alımını artırarak ve/veya renal atılımını bozarak flusitozin toksisitesini artırabilir.

Antineoplastik ajanlar

Antineoplastik ajanlarla birlikte kullanılması renal toksisite, bronkospazm ve hipotansiyon potansiyelini artırabilir. Konkomitan 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

Pediyatrik popülasyon

Özel hiçbir 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 çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğumdan sonra gelişim üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri olduğunu belirtmemektedir.

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 görülmezsizin 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 yapıp 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

İstenmeyen olayların özeti

Klinik çalışma 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 ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)

Çok seyrek ($< 1/10000$)

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositopeni

Bilinmiyor: Anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Anafilaktoid reaksiyon

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar, aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipokalemi

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 bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Nefes darlığı

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: İshal, karın ağrısı

Hepato-bilier hastalıkları

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

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Artmış kreatinin, kan üresinde artış

Bilinmiyor: Böbrek yetmezliği, böbrek bozukluğu

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Rigor, ateş

Yaygın: Göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Filebit

Seçilmiş istenmeyen reaksiyonların tanımlanması:

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar:

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 müsküloskeletal 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

önlenebilir. Bununla birlikte, infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar, AMBISOME'un tamamen kesilmesini gerektirebilir (bakınız bölüm 4.4).

Çift-kör, karşılaştırmalı iki çalışmada AMBISOME ile 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 toplu 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.

Renal toksisite:

Ürünü intravenöz yoldan alan çoğu hastada konvansiyonel amfoterisin B ile belirli bir düzeyde nefrotoksisite meydana gelmektedir. 687 hastanın yer aldığı bir çift kör çalışmada, AmBisome ile nefrotoksisite insidansı (serum kreatininde başlangıç ölçümünün 2.0 katından fazla artış ile ölçülen), konvansiyonel amfoterisin B ile görülenin yaklaşık yarısıdır. 244 hastanın yer aldığı başka bir çift kör çalışmada, AmBisome ile nefrotoksisite insidansı (serum kreatininde başlangıç ölçümünün 2.0 katından fazla artış ile ölçülen), amfoterisin B lipid kompleksi ile görülenin yaklaşık yarısıdır.

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

Etki mekanizması ve farmakodinamik etkiler

Amfoterisin B, *Streptomyces nodosus* tarafından üretilen makrosiklik, polien antifungal bir antibiyotiktir. Amfoterisin B, mantarın duyarlılığına ve vücut sıvılarındaki konsantrasyonuna bağlı olarak fungistatik ya da fungisidaldir. 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 ortak bir mekanizmaya bağlı olabileceği öne sürülmektedir. Lipozomlar, fosfolipidler gibi çeşitli amfifilik maddelerden yapılmış kapalı, küresel yapılardır. Fosfolipidler, sulu çözeltilere maruz kaldığında çift tabakalı membran haline geçerler. Amfoterisinin lipofilik kısmı molekülün, lipozomların lipid tabakaları arasına alınmasını sağlar.

AMBISOME'un antifungal komponenti olan Amfoterisin B mantarların çoğu türlerine karşı *in vitro* yüksek etkinlik gösterir. Amfoterisin B *in vitro* olarak 0,03–1 µg/mL konsantrasyonlarında *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida türleri*, *Blastomyces dermatitis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* ve *Aspergillus fumigatus*'un çoğu suşunu inhibe etmektedir. Amfoterisin B'nin bakteri ve virüsler üzerindeki etkisi minimumdur ya da yoktur.

Klinik etkililik ve güvenlik

AmBisome'un etkililiği, sistemik mikotik enfeksiyonların tedavisinde, nötropenik hastalarda kaynağı bilinmeyen ateş için ampirik tedavi olarak ve viseral layşmanyazın tedavisinde değerlendirilen bir dizi klinik çalışmada belirlenmiştir. Bu çalışmalar, her iki tıbbi ürünün etkililiğinin eşdeğer bulunduğu, doğrulanmış *Candida* ve *Aspergillus* enfeksiyonlarında, AmBisome ile konvansiyonel amfoterisin B'nin randomize karşılaştırma çalışmalarını kapsar. Fungal enfeksiyonu olduğu tahmin edilen hem yetişkin, hem pediatrik febril nötropenik hastalarda, randomize ve çift kör bir klinik çalışmanın sonuçları, 3 mg/kg/gün olarak uygulanan AmBisome'un konvansiyonel amfoterisin B kadar etkili olduğunu göstermiştir. Viseral layşmanyazın tedavisinde AmBisome'un etkililiği, geniş bir immünokompetan ve immünkompromize hasta popülasyonunda açıkça gösterilmiştir.

Aspergillus spp. dahil İnvazif Filamentöz Fungal Enfeksiyonlar (IFFI)

AmBisome'un etkililiği, muhtemel veya kanıtlanmış IFFI olan immünkompromize, ağırlıklı olarak nötropenik yetişkinler ve çocuklarda (> 30 günlükten büyük) birinci basamak tedavi olarak değerlendirildiği prospektif, randomize, çok merkezli bir çalışmada gösterilmiştir (AmBiLoad Çalışması).

Hastalar 12 hafta izlenmiştir. 3 mg/kg/gün şeklindeki bir standart doz rejimi (N=107) tedavinin ilk 14 gününde 10 mg/kg/gün (N=94) yükleme dozu rejimiyle karşılaştırılmıştır. Olumlu genel yanıt oranları, modifiye edilmiş tedavisi amaçlanan analiz kümesinde standart doz grubunda gönüllülerin %50'sinde ve yükleme doz grubundaki gönüllülerin %46'sında gözlenmiştir. Farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı olmamıştır. Ateşin düzelmesine kadar geçen medyan süre, standart doz ve yükleme dozu gruplarında benzer olmuştur (sırasıyla, 6 ve 5 gün). İlk AmBisome dozundan on iki hafta sonra sağ kalım, standart doz grubunda %72 ve yükleme dozu grubunda %59 olmuştur, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

İnvaziv kandidiyaz

AMBISOME (3 mg/kg/gün) randomize, çift kör, çok uluslu noninferiyorite çalışmasında yetişkinler ve çocuklarda kandidemi ve invaziv kandidiyazın birinci basamak tedavisi olarak

Mikafungin (100 mg/gün [Vücut ağırlığı >40 kg] veya 2 mg/kg/gün [Vücut ağırlığı ≤40 kg]) kadar etkilidir. AMBISOME ve Mikafungin medyan 15 gün süreyle uygulanmıştır. Olumlu genel yanıt AMBISOME grubunda %89,5 (170/190) ve Mikafungin grubunda %89,6 (181/202) olmuştur (protokole uygun analiz kümesi). Aralarından 57'si <2 yaşında olan 98 hastanın (19 prematüre bebek dahil) kaydedildiği pediatrik alt çalışma AMBISOME için %88,1 (37/42) ve Mikafungin için %85,4 (35/41) genel yanıt oranları göstermiştir (protokole uygun analiz kümesi).

İnvaziv mukormikoz (zigomikoz)

Mukormikoz için büyük ölçekli randomize klinik çalışma yapılmamıştır.

Avrupa Tıbbi Mikoloji Konfederasyonu (ECMM) zigomikoz çalışma grubu zigomikoz hasta vakalarını prospektif olarak toplamış, 130 hasta birinci basamak tedavi olarak tek başına (68 hasta) veya kombinasyon halinde lipozomal amfoterisin B almıştır. Tek başına lipozomal amfoterisin B alan hastalarda sağkalım oranı %68 olmuştur. Tedavi alan hastalarda medyan tedavi süresi 55 gündür (aralık 14-169 gün) ve medyan günlük doz 5 mg/kg'dır (aralık 3-10 mg/kg), (Skiada ve ark.; Clin Microbiol Infect 2011; 17 (12): 1859-67).

Mukormikozun başlangıç tedavisi için yüksek doz (10 mg/kg/gün) lipozomal amfoterisin B'nin araştırıldığı prospektif bir pilot çalışmada 10 mg/kg/gün alan 29 hastada medyan tedavi süresi 13,5 gündür (aralık 0-28 gün). Birincil sonlanım noktası 4. haftada veya tedavi sonundaki (daha erken olursa) tedavi başarısıdır ve %18'i tam yanıt olmak üzere, değerlendirilebilir 33 hastanın 12'si (%36) yanıt vermiş; yanıt oranı 12. haftada %45'e yükselmiştir. Sağkalım oranı 12. haftada %62 ve 24. haftada %47 olmuştur (Lanternier ve ark; J Antimicrob Chemother 2015; 70(11): 3116-23).

Pediyatrik popülasyon

AMBISOME'un pediatrik hastalardaki farmakodinamik profili yetişkin hastalardaki ile benzerdir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Amfoterisin B'nin toplam plazma konsantrasyonlarına dayanan AMBISOME'un (lipozomal amfoterisin B) farmakokinetik profili, 3-20 gün, 1 saatlik 1-7,5 mg/kg/gün lipozomal amfoterisin B infüzyonu alan febril nötropenisi olan kanser hastalarında ve kemik iliği transplantı hastalarında belirlenmiştir. Lipozomal amfoterisin B'nin, klasik amfoterisin B preparatları için literatürde rapor edilenden önemli farklılık gösteren bir farmakokinetik profili vardır. Lipozomal amfoterisin B'de, klasik amfoterisin B uygulamasına göre daha yüksek amfoterisin B plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve artmış maruz kalma (AUC₀₋₂₄) görülür. İlk ve son dozdan sonra, amfoterisin B'nin farmakokinetik parametreleri (ortalama±standart sapma) aşağıdaki aralıkta yer almaktadır:

C _{maks} :	7,3 µg/mL (±3,8)-83,7 µg/mL (±43)
AUC ₀₋₂₄ :	27 µg.saatt/mL (±14) -555µg.saatt/mL (±311)

Emilim:

İlk Lipozomal amfoterisin B dozunun ardından amfoterisin B'nin farmakokinetiği doğrusal görünmemiş, öyle ki amfoterisin B konsantrasyonları artan dozla orantısından yüksek olmuştur. 1 ila 7,5 mg/kg/gün dozun tekrarlı uygulamasının ardından plazmada önemli ilaç birikmesi olmamıştır.

Dağılım:

Birinci gündeki ve kararlı durumda dağılım hacmi, amfoterisin B'nin çok geniş doku dağılımı olduğunu göstermektedir.

Dağılım hacmi (Vd): 0,10 L/kg ($\pm 0,07$)-0,44 L/kg ($\pm 0,27$)

Biyotransformasyon:

Lipozomal amfoterisin B ve amfoterisin B'nin metabolik yolları bilinmemektedir.

Eliminasyon:

Lipozomal amfoterisin B'nin tekrarlanan uygulamasından sonra, amfoterisin B için terminal eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2\beta}$) yaklaşık 7 saattir. Lipozomal Amfoterisin B'nin atılımı incelenmemiştir. Lipozomların büyüklüğüne bağlı olarak, Lipozomal Amfoterisin B'nin 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)-10,7 saat ($\pm 6,4$)

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. Lipozomal amfoterisin B'nin uygulanmasından sonra, kararlı duruma çabuk ulaşılmıştır (genel olarak dozun 4 günü içinde). İlk doz sonrasında Lipozomal Amfoterisin B farmakokinetiği, serum amfoterisin B konsantrasyonları, artan doz ile orantılı olmayıp daha büyük olduğundan doğrusal değildir. Bu orantılı olmayan doz cevabının, retiküloendotelial lipozomal amfoterisin B klerensinin doyurulmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek bozukluğunun Lipozomal amfoterisin B'nin farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Veriler, hemodiyaliz veya filtrasyon işlemleri geçiren hastalarda doz ayarlanmasına gerek olmadığını göstermektedir. Bununla beraber, prosedür sırasında lipozomal Amfoterisin B uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki:

Direnç mekanizması

Nadir de olsa görülen intrinsik direncin başlıca nedeni, amfoterisin B'nin hücre membranına daha az bağlanmasına yol açacak şekilde ergosteroldeki düşüş veya hedef lipiddeki bir değişiklik olabilir.

Kırılma noktaları

Lipozomal amfoterisin B için EUCAST kırılma noktaları henüz belirlenmemiştir, ancak Lipozomal amfoterisin B'ye duyarlılık amfoterisin B deoksikolat'ından farklı olabilir.

Lipozomal amfoterisin B'nin antifungal bileşeni olan Amfoterisin B *in vitro* birçok mantar türüne karşı, çoğu *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp*, *Blastomyces dermatidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii* ve *Aspergillus*

fumigatus, *Penicillium marneffeii* suşuna karşı, ve *Mucor mucedo*, *Rhizomucor* ve *Rhizopus oryzae* dahil *Mucormycetes* küf grubu üyelerine karşı etkilidir.

Nadir de olsa örneğin; bazı *S. schenckii*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. lusitaniae*, *C. parapsilosis* ve *Aspergillus terreus* suşları için intrinsik direnç bildirilmiş olsa da klinik olarak önemli mantar türlerinin çoğunluğu amfoterisin B'ye duyarlı görünmektedir.

Lipozomal amfoterisin B 'nin visseral leishmaniasis hayvan modellerinde (*Leishmania infantum* ve *Leishmania donovani*'nin neden olduğu) etkili olduğu gösterilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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 çalışmaları, lipozomal amfoterisin B toksisitesi için hedef organlar, amfoterisin B toksisitesi için hedef organlar olarak bilinen karaciğer ve böbreklerdir. Lipozomal amfoterisin B, bakteri ve memeli sistemlerinde non-mutajeniktir. Lipozomal amfoterisin B 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 (koyun lanolini)

Distearoilfosfatidilgliserol (sığır kazeini)

Alfa tokoferol

Sukroz (Sükroz saflaştırmada kullanılan kemik kömürleri (sığır kemikleri)

Disodyum süksinat heksahidrat

Sodyum hidroksit/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 -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: 25±2°C’de ortam ışığı ya da 2-8°C.

Dondurmayınız. Aşağıdaki tabloda yer alan önerilere bakınız.

Tablo 1: Enjeksiyonluk su ile rekonstitüsyon sonrası ve dekstroz ile seyretme sonrası ürün stabilitesi

Çözücü	Dilüsyon	Amfoterisin B Konsantrasyonu mg/mL	2 -8°C’de Maksimum Depolama Süresi	25±2°C’de Maksimum Depolama Süresi
%5 Dekstroz	1:2	2	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	48 saat	72 saat
%20 Dekstroz	1:2	2	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 imha edilmelidir.

AŞAĞIDAKİ BİLGİLER BU İLACI UYGULAYACAK OLAN SAĞLIK PERSONELİ 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 cisme ait belirti varsa, materyali kullanmayınız.
3. İleri seyreltme için çözündürülen AMBISOME miktarı (4 mg/mL) hesaplanır (Aşağıdaki tabloya bakınız).
4. 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).
5. 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 kaba aktarılır.

AMBISOME'un intravenöz infüzyonu için, hat içi membran filtresi kullanılabilir. Bununla birlikte, filtrenin ortalama delik çapı 1 mikrondan daha az olmamalıdır.

AMBISOME'un infüzyon için hazırlanması

3mg/kg/gün dozunda infüzyon için AMBISOME, %5 infüzyonluk dekstroz çözeltisi içinde hazırlanması örnek olarak aşağıdaki tabloda gösterilmektedir. Bu tablo, sadece **3 mg/kg/gün** dozu ile ilgilidir, ancak bu doz haricindeki diğer dozlar hastaya reçetelendirilebilir. Eğer hastaya **3 mg/kg/gün** dozundan başka bir doz reçetelendirildiyse, buna uygun hesaplamalar yapılmalı ve aşağıdaki tablo kullanılmamalıdır.

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 AMBISOME (mL)**	0,2 mg/mL konsantrasyon yapmak için (1:19 seyreltme)		2 mg/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

* Bir hastaya doz hazırlanması için, bir flakon içeriğinin tamamı gerekli olmayabilir.

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

Yalnızca tek kullanım içindir. Kullanılmayan içeriği atınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.
İçerenköy Mahallesi, Umut Sokak, No:10/12, Kat:21
And Ofis 34752 Ataşehir, İstanbul
Tel: 0216 559 03 00
Faks: 0216 504 87 39

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