

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

AmBisome®, 50 mg, prašak za koncentrat za disperziju za infuziju

INN: amfotericin B

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 50 mg aktivne supstance amfotericina B inkapsulirane u lipozomima. Nakon rekonstitucije, koncentrat sadrži 4 mg/mL amfotericina B.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica sadrži 213 mg hidrogenizovanog sojinog fosfatidilholina.

Ovaj lek sadrži 7 mg natrijuma po bočici.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za disperziju za infuziju

Pre hidratacije (rastvaranja):

Žut liofilizat u obliku kolača ili praška, bez prisustva vidljivih čestica, u staklenoj bočici (staklo tip I) sa flip-off poklopcem.

Posle hidratacije (rastvaranja):

providna ili delimično providna, žuta disperzija, bez prisustva vidljivih čestica ili aglomerata.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek AmBisome je indikovano u terapiji kod odraslih i dece uzrasta od jednog meseca do 18 godina:

- kod *sistemskih mikotskih infekcija*, koje izazivaju mikroorganizmi osetljivi na ovaj lek, kao što su kriptokokoze, severnoameričke blastomikoze, diseminovane kandidijaze, kokcidioidomikoze, aspergiloze, histoplazmoze, mukormikoze i u terapiji nekih slučajeva američke mukokutane lajšmanijaze.
- u terapiji *groznice nepoznatog porekla (fever of unknown origin - FUO)* kod pacijenata sa neutropenijom. U ovom kontekstu, FUO se definiše kao perzistirajuća groznica, bez odgovora na terapiju antibioticima u trajanju od najmanje 96 sati; ovakvo odsustvo terapijskog odgovora u populaciji ovih pacijenata veoma je indikativno za sistemska gljivična infekcija. Pre otpočinjanja terapije lekom AmBisome, uobičajene virusne, parazitske ili mikobakterijske infekcije bi takođe trebalo isključiti kao uzroke utvrđene FUO, u meri u kojoj je to moguće.
- kao primarna terapija *visceralne lajšmanijaze* kod imunokompetentnih pacijenata uključujući i odrasle i pedijatrijske pacijente. Lek AmBisome je takođe indikovano kod imunokompromitovanih pacijenata (na primer HIV pozitivnih) kao primarna terapija visceralne lajšmanijaze.

Ovaj lek ne bi trebalo da se koristi u terapiji uobičajenih klinički nemanifestnih oblika gljivičnih oboljenja koja pokazuju samo pozitivne kožne i serološke testove.

4.2. Doziranje i način primene

Odrasli pacijenti

Doziranje amfotericina B u obliku leka AmBisome mora biti prilagođeno pojedinačnim potrebama svakog pacijenta.

- Za terapiju sistemskih mikotičkih infekcija, terapija se obično sprovodi u obliku dnevne doze od 1,0 mg/kg telesne mase i postepeno se povećava do 3,0 mg/kg ukoliko je neophodno. Uobičajena je ukupna doza od 1,0 do 3,0 g amfotericina B u obliku leka AmBisome tokom 3 do 4 sedmice. Mukormikoza: Terapija počinje dozom od 5mg/kg dnevno. Trajanje terapije se prilagođava svakom pacijentu zasebno. U kliničkoj praksi se uobičajeno koristi terapija u trajanju od 56 dana; duže trajanje terapije može da bude neophodno kod dubljih infekcija ili u slučajevima produžene hemioterapije ili neutropenije. Doze veće od 5mg/kg su korišćene u kliničkoj praksi i kliničkim ispitivnjima. Dostupni su ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti leka AmBisome za lečenje mukormikoze većim dozama, zato je neophodna procena odnosa rizik/korist za svakog pacijenta ponaosob kako bi se utvrdilo da li korist od primene leka prevazilazi poznati povećani rizik od toksičnosti koja se javlja kod većih doza leka AmBisome (videti odeljak 4.4).
- Za groznice nepoznatog porekla kod pacijenata sa neutropenijom, terapija bi trebalo da bude otpočeta dozom od 1,0 mg/kg/dan, a doza može biti povećana do 3 mg/kg/dan ukoliko je indikovano.
- Visceralna lajšmanijaza: za terapiju visceralne lajšmanijaze može se koristiti doza od 1,0 do 1,5 mg/kg/dan tokom 21 dana ili alternativna doza od 3,0 mg/kg/dan tokom 10 dana. Kod imunokompromitovanih pacijenata (na primer HIV pozitivnih) može se koristiti doza od 1,0 do 1,5 mg/kg/dan tokom 21 dana. Zbog rizika od relapsa, može biti neophodna terapija održavanja ili ponovno uvođenje terapije.

Pedijatrijska populacija

Sistemske gljivične infekcije i groznica nepoznatog porekla uspešno se tretiraju lekom AmBisome kod pedijatrijskih pacijenata, bez izveštaja o neuobičajenim neželjenim događajima. Lek AmBisome je ispitivan kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od jednog meseca do 18 godina. Doziranje se računa u odnosu na kilogram telesne mase kao i kod odraslih pacijenata. Bezbednost i efikasnost leka AmBisome nije ustanovljena kod dece mlađe od jednog meseca (novorođenčad).

Starija populacija

Ne zahtevaju se promene u dozi i učestalosti primene doze.

Oštećenje bubrega

Lek AmBisome se primenjivao u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa oštećenjem renalne funkcije potvrđenim pre početka terapije u dozama od 1-5 mg/kg/dan, a prilagođavanje doze ili učestalosti primene nije bilo neophodno (videti odeljak 4.4).

Oštećenje jetre

Ne postoje dostupni podaci na osnovu kojih bi se odredila preporučena doza za pacijente sa oštećenjem funkcije jetre.

Vidite "Posebna upozorenja i mere opreza pri primeni leka" (videti odeljak 4.4).

Način primene

Probna doza (1 mg) bi trebalo da se primeni infuzijom u trajanju do 10 minuta, a stanje pacijenta treba da bude pažljivo praćeno 30 minuta nakon primene.

Lek AmBisome bi trebalo da se primenjuje intravenskom infuzijom u periodu od 30 do 60 minuta. Za doze veće od 5 mg/kg/dan, preporučuje se intravenska infuzija tokom perioda od 2 sata (videti odeljak 4.4).

Preporučena koncentracija za intravensku infuziju je od 0,20 mg/mL do 2 mg/mL amfotericina u obliku leka AmBisome (videti odeljak 6.6).

Za uputstva o rekonstituciji i razblaživanju leka pre primene, videti odeljak 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu, navedenu u odeljku 6.1 osim ukoliko je, po mišljenju lekara, stanje koje zahteva terapiju lekom AmBisome opasno po život i mikroorganizmi osetljivi samo terapiju lekom AmBisome.

Lek AmBisome sadrži sojino ulje. Ukoliko ste alergični na kikiriki ili soju, nemojte koristiti ovaj lek.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Anafilaktične i anafilaktoidne reakcije

Prijavljivane su anafilaktične i anafilaktoidne reakcije u vezi sa infuzijom leka AmBisome. Da bi se otkrile idiosinkratične anafilaktične reakcije i smanjila doza koja se primenjuje ukoliko se reakcija dogodi, na početku bi trebalo primeniti probnu dozu. Ukoliko se dogodi ozbiljna anafilaktična/anafilaktoidna reakcija, infuzija bi trebalo da odmah bude prekinuta, a pacijent ne bi trebalo da nastavi dalju infuziju leka AmBisome.

Reakcije u vezi sa infuzijom

Tokom primene lekova koji sadrže amfotericin B, uključujući i lek AmBisome mogu se javiti druge ozbiljne reakcije u vezi sa infuzijom (videti odeljak 4.8). Iako reakcije u vezi sa infuzijom obično nisu ozbiljne, treba uzeti u obzir mere predostrožnosti kako bi se one sprečile ili bi trebalo dati terapiju za ove reakcije pacijentima koji primaju terapiju lekom AmBisome. Manja brzina infuzije (preko 2 sata) ili uobičajene doze difenhidramina, paracetamola, petidina i/ili hidrokortizona su prijavljene kao uspešne u prevenciji ili terapiji.

Reakcije u vezi sa bubrezima

Lek AmBisome se pokazao kao značajno manje toksičan od konvencionalnog amfotericina B, naročito u odnosu na nefrotoksičnost, međutim, neželjena dejstva, uključujući i neželjena dejstva u vezi sa bubrezima, se i dalje mogu javiti.

U studijama poređenja doze leka AmBisome od 3 mg/kg/dan sa većim dozama (5, 6 ili 10 mg/kg/dan) zaključeno je da su incidence povećanog kreatinina u serumu, hipokalemije i hipomagnezemije bile značajno veće kod grupa sa visokim dozama.

Treba vršiti redovne laboratorijske procene elektrolita u serumu, naročito kalijuma i magnezijuma, kao i renalne, hepatične i hematopoezne funkcije. Ovo je naročito važno kod pacijenata koji istovremeno primaju nefrotoksične lekove (videti odeljak 4.5). Zbog rizika od hipokalemije, tokom trajanja primene leka AmBisome može biti neophodna odgovarajuća nadoknada kalijuma. Ukoliko se jave klinički značajna smanjenja u bubrežnoj funkciji ili pogoršanje drugih parametara, trebalo bi razmotriti smanjenje doze, pauziranje ili prekid terapije.

Reakcije u vezi sa plućima

Prijavljena je akutna pulmonalna toksičnost kod pacijenata koji su primali amfotericin B (u obliku kompleksa natrijum deoksiholata) tokom ili neposredno nakon transfuzije leukocita. Preporučeno je da ove infuzije budu u što većem mogućem razmaku, kao i da se prate pulmonalne funkcije.

Pacijenti sa dijabetesom

Treba imati u vidu da lek AmBisome sadrži približno 900 mg sahara u svakoj bočici.

Pacijenti na bubrežnoj dijalizi

Podaci pokazuju da nisu neophodne promene u dozi kod pacijenata koji su na dijalizi ili proceduri filtracije. Međutim, treba izbegavati primenu leka AmBisome tokom procedure.

Lek AmBisome sadrži približno 900 mg saharoze (šećera) u svakoj bočici. Obavestite svog lekara ukoliko imate dijabetes.

Lek AmBisome sadrži 7 mg natrijuma po bočici. U slučaju da sadržaj natrijuma prevazilazi 23 mg po dozi, savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene posebne studije interakcije leka AmBisome sa drugim lekovima. Međutim, poznato je da sledeći lekovi imaju interakciju sa amfotericinom B i mogu da imaju interakciju sa lekom AmBisome.

Nefrotoksični lekovi: istovremena primena leka AmBisome sa drugim nefrotoksičnim lekovima, (na primer, ciklosporinom, aminoglikozidima ili pentamidinom) mogu da povećaju mogućnost renalne toksičnosti prouzrokovane lekovima kod nekih pacijenata. Međutim, kod pacijenata koji istovremeno primaju ciklosporin i/ili aminoglikozide, lek AmBisome je povezan sa značajno manjom nefrotoksičnošću u poređenju sa amfotericinom B.

Preporučuje se redovno praćenje renalne funkcije kod pacijenata koji primaju lek AmBisome sa bilo kojim nefrotoksičnim lekovima.

Kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) i diuretici: kod istovremene upotrebe kortikosteroida, ACTH i diuretika (Henleove petlje i tiazidnih) može se javiti hipokalemija.

Glikozidi digitalisa

Hipokalemija uzrokovana lekom AmBisome i može pojačati toksičnost digitalisa.

Miorelaksansi

Hipokalemija uzrokovana lekom AmBisome može da poveća kurariformno dejstvo miorelaksanasa (na primer, tubokurarina).

Antifungicidi

Istovremena upotreba sa flucitozinom može da poveća toksičnost flucitozina potencijalnim povećanjem njegovog ćelijskog preuzimanja/ili uticajem na njegovu bubrežnu ekskreciju.

Antineoplastici

Istovremena upotreba antineoplastika može da poveća potencijalnu bubrežnu toksičnost, bronhospazam i hipotenziju. Antineoplastici treba da se daju istovremeno uz mere opreza.

Transfuzije leukocita

Prijavljena je akutna pulmonalna toksičnost kod pacijenata koji su primali amfotericin B (u obliku kompleksa natrijum deoksiholata) tokom ili neposredno nakon transfuzije leukocita. Preporučeno je da ove infuzije budu u što većem mogućem razmaku, kao i da se prati pulmonalna funkcija.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Bezbednost leka AmBisome kod trudnica nije dokazana. Lek AmBisome bi trebalo upotrebljavati tokom trudnoće samo ukoliko su potencijalne krajnje koristi veće od potencijalnih rizika po majku i fetus. Sistemske gljivične infekcije su bile uspešno lečene kod trudnica konvencionalnim oblikom amfotericina B bez očiglednog dejstva na fetus, ali broj prijavljenih slučajeva je nedovoljan da bi se izveo zaključak o bezbednosti leka AmBisome u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato da li se lek AmBisome izlučuje u majčino mleko. Odluku o tome da li da se nastavi ili prekine dojenje za vreme terapije lekom AmBisome treba doneti uzimajući u obzir moguće rizike za dete, kao i koristi od dojenja za dete i koristi od terapije lekom AmBisome za majku.

Plodnost

U studijama u kojima se ispituje teratogenost kod pacova i kunića je zaključeno da lek AmBisome nema teratogeni potencijal kod ovih vrsta.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Neki od neželjenih dejstava leka AmBisome koja su navedena u nastavku teksta mogu da utiču na sposobnost za vožnju i upotrebu mašina.

4.8. Neželjena dejstva

Pregled neželjenih reakcija

Sledeće ozbiljne reakcije se povezuju sa lekom AmBisome, zasnovano na podacima dobijenim iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja u promet. Učestalost je zasnovana na grupnoj analizi 688 pacijenata koji su primali terapiju lekom AmBisome: učestalost ozbiljnih reakcija zabeleženih nakon stavljanja u promet nije poznata. Ozbiljne reakcije su date u nastavku teksta, po klasifikaciji sistema organa u organizmu koristeći MedDRA i poredane su po učestalosti.

Informacije o učestalosti:

Veoma često	($\geq 1/10$)
Često	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Povremeno	($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
Veoma retko	($< 1/10000$)
Nepoznate učestalosti	(ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

U okviru svake grupe učestalosti, neželjena dejstva su prikazana u opadajućem nizu u odnosu na ozbiljnost.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Povremeno:	trombocitopenija
Nepoznate učestalosti:	anemija

Poremećaji imunskog sistema

Povremeno:	anafilaktična reakcija
Nepoznate učestalosti:	anafilaktične reakcije, hipersenzitivnost

Poremećaji metabolizma i ishrane

Veoma često:	hipokalemija
Često:	hiponatremija, hipokalcemija, hipomagnezemija, hiperglikemija

Poremećaji nervnog sistema

Često:	glavobolja
Povremeno:	konvulzije

Kardiološki poremećaji

Često: tahikardija
Nepoznate učestalosti: zastoje srca, aritmija

Vaskularni poremećaji

Često: hipotenzija, vazodilatacija, crvenilo

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: dispnea
Povremeno: bronhospazam

Gastrointestinalni poremećaji

Veoma često: mučnina, povraćanje
Često: dijareja, bol u stomaku

Hepatobilijarni poremećaji

Često: testovi funkcije jetre van referentnih vrednosti, hiperbilirubinemija, povišene vrednosti alkalne fosfataze

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip
Nepoznate učestalosti: angioneurotični edem

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Često: bolovi u leđima
Nepoznate učestalosti: rabdomioliza (povezana sa hipokalemijom), mišićno-skeletni bol (opisan kao artralgiya ili bol u kostima)

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Često: povećane koncentracije kreatinina, povećana koncentracija urea u krvi
Nepoznate učestalosti: bubrežna insuficijencija

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma često: drhtavica, pireksija
Često: bol u grudima
Povremeno: flebitis

Opis odabranih neželjenih dejstava

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Groznicu i jezu/drhtavicu su najčešće reakcije u vezi sa infuzijom za koje se očekuje da se jave tokom primene leka AmBisome. Manje česte reakcije u vezi sa infuzijom mogu da sadrže jedan ili više sledećih simptoma: stezanje ili bol u grudima, dispneju, bronhospazam, crvenilo, tahikardiju, hipotenziju i mišićno-skeletni bol (opisan kao artralgiya, bol u leđima ili bol u kostima). Ovi simptomi se povlače ubrzo nakon prekida infuzije i ne moraju se javiti kod narednih doza ili kod upotrebe manje brzine infuzije (preko 2 sata).

Uz to, reakcije u vezi sa infuzijom se takođe mogu sprečiti upotrebom premedikacije. Međutim, ozbiljne reakcije u vezi sa infuzijom mogu zahtevati trajni prekid primene leka AmBisome (videti odeljak 4.4)

U dve dvostruko slepe komparativne studije, kod pacijenata koji su primali terapiju lekom AmBisome zabeležena je značajno niža incidenca reakcija u vezi sa infuzijom, u poređenju sa pacijentima koji su primali terapiju konvencionalnim amfotericinom B ili lipidnim kompleksom amfotericina B.

U grupnoj studiji podataka dobijenih u randomizovanim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima poređenja leka AmBisome sa terapijom konvencionalnim amfotericinom B kod više od 1000 pacijenata prijavljene neželjene reakcije su bile značajno manje ozbiljne i manje učestalosti kod pacijenata koji su primali terapiju lekom AmBisome u poređenju sa pacijentima koji su primali terapiju konvencionalnim amfotericinom B.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Nefrotoksičnost se javlja u određenoj meri kod većine pacijenata koji su intravenski primali terapiju konvencionalnim amfotericinom B. U dve dvostruko slepe studije, incidenca nefrotoksičnosti leka AmBisome (mereno povećanjem koncentracije kreatinina u serumu većim od 2 puta u odnosu na početne vrednosti) je približno duplo manja od incidence koja je prijavljena kod konvencionalnog amfotericina B ili lipidnog kompleksa amfotericina B.

Interferenca sa testom na fosfor

Može se javiti lažno povećanje koncentracije fosfata u serumu pri analizi uzoraka pacijenta koji je na terapiji lekom AmBisome korišćenjem testa PHOSm (na primer, korišćeni kod Beckman Coulter analizatora, uključujući Synchron LX20). Ovaj test je namenjen kvantitativnom određivanju vrednosti neorganskog fosfora u serumu, plazmi i uzorcima urina pacijenta.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Toksičnost leka AmBisome usled akutnog predoziranja nije određena.

Ukoliko se dogodi predoziranje, odmah prekinite sa primenom. Pažljivo pratite kliničko stanje uključujući funkcije bubrega i jetre, elektrolite u serumu i hematološko stanje. Hemodijaliza ili peritonealna dijaliza nisu pokazale uticaj na eliminaciju leka AmBisome.

Posebne populacije (uključujući pedijatrijsku populaciju):

Ne postoje dodatne informacije u vezi posebnih populacija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antimikotici za sistemsku upotrebu, antibiotici;

ATC šifra: J02AA01

Mehanizam delovanja i farmakodinamskih efekata

Amfotericin B je makrociklični polienski antimikotik koga proizvodi *Streptomyces nodosus*.

Lipozomi su zatvorene sferične vezikule oblikovane iz mnoštva amfifilnih supstanci kao što su fosfolipidi. Fosfolipidi se organizuju u dvoslojne membrane kada su izloženi vodenim rastvorima.

Lipofilni kraj amfotericina omogućuje da lek bude integrisan u dvostruke slojeve lipida lipozoma.

Amfotericin B ispoljava fungistatsko ili fungicidno dejstvo u zavisnosti od dostignute koncentracije u telesnim tečnostima i osetljivosti gljivica. Smatra se da lek deluje vezivanjem sterola iz ćelijske membrane gljivica, što dovodi do promene u propustljivosti membrane i dozvoljava prolazak različitih malih molekula. Membrane ćelija sisara takođe sadrže sterole i pretpostavlja se da oštećenja na ljudskim ćelijama i ćelijama gljivica uzrokovana amfotericinom B imaju zajedničke mehanizme.

Mikrobiologija

Amfotericin B, antifungalna komponenta leka AmBisome, pokazuje visok nivo aktivnosti u *in vitro* uslovima protiv mnogih vrsta gljivica. Većina sojeva *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* i *Aspergillus fumigatus*, su inhibirane koncentracijom amfotericina B u rasponu od 0,03 do 1,0 mikrogram/mL u *in vitro* uslovima. Amfotericin B ima minimalni ili nikakav uticaj na bakterije i viruse.

Lek AmBisome se pokazao efektivnim na životinjskim modelima visceralne lajšmanijaze (prouzrokovane sojevima *Leishmania infantum* i *Leishmania donovani*). Kod miševa inficiranih sojem *Leishmania infantum* i koji su primali 3 mg/kg od 3 do 7 doza leka AmBisome, svi dozni režimi leka AmBisome su izlečili miševe brže nego natrijum stiboglukonat i nije zabeležena toksičnost. Kod miševa inficiranih sojem *Leishmania donovani*, lek AmBisome je bio efektivan > 5 puta i manje toksičan > 25 puta od amfotericina B.

Pedijatrijska populacija

Farmakodinamski profil leka AmBisome kod pedijatrijske populacije konzistentan je sa onim opisan kod odraslih.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički profil leka AmBisome, zasnovan na ukupnoj koncentraciji amfotericina B u plazmi, određen je kod pacijenata obolelih od raka sa febrilnom neutropenijom i kod pacijenata sa transplantacijom koštane srži koji su primali lek AmBisome tokom infuzije u trajanju od 1 sata, doze od 1 do 7,5 mg/kg/dan tokom 3 do 20 dana. Lek AmBisome ima značajno drugačiji farmakokinetički profil u odnosu na ono što je objavljeno u literaturi za klasične prezentacije amfotericina B, s višim koncentracijama amfotericina B u plazmi (C_{max}) i povećanom ekspozicijom (PIK_{0-24}) nakon primene leka AmBisome u odnosu na klasični amfotericin B.

Nakon prve i poslednje doze, farmakokinetički parametri leka AmBisome (srednja vrednost \pm standardna devijacija) bili su u opsegu od:

C_{max} :	7,3 mikrogram/mL ($\pm 3,8$) do 83,7 mikrogram/mL ($\pm 43,0$)
$T_{1/2}$:	6,3 h ($\pm 2,0$) do 10,7 h ($\pm 6,4$)
PIK_{0-24} :	27 mikrogram·h/mL (± 14) do 555 mikrogram·h/mL (± 311)
Klirens (Cl):	11 mL/h/kg (± 6) do 51 mL/h/kg (± 44)
Volumen distribucije (V_{ss}):	0,10 L/kg ($\pm 0,07$) do 0,44 L/kg ($\pm 0,27$)

Minimalne i maksimalne farmakokinetičke vrednosti ne proističu nužno iz najnižih, odnosno najviših doza, respektivno. Nakon primene leka AmBisome, stabilno stanje se brzo dostiže (uglavnom u okviru 4 dana doziranja).

Resorpcija

Farmakokinetika leka AmBisome nakon prve doze se pokazala nelinearnom tako što su koncentracije leka AmBisome u serumu veće od proporcionalnih sa povećavanjem doze.

Smatra se da je ovaj neproporcionalni dozni odgovor posledica saturacije retikuloendotelnog klirensa leka AmBisome. Nije bilo značajne akumulacije leka u plazmi nakon ponovljene primene doze od 1 do 7,5 mg/kg/dan.

Distribucija

Volumen distribucije 1. dana i u ravnotežnom stanju pokazuju da postoji značajna distribucija leka AmBisome u tkivo.

Eliminacija

Nakon ponovljene primene leka AmBisome krajnje poluvreme eliminacije ($t_{1/2B}$) leka AmBisome je približno 7 sati.

Izlučivanje leka AmBisome nije ispitano. Metabolički putevi amfotericina B i leka AmBisome nisu poznati. Usled veličine lipozoma, lek AmBisome se ne eliminiše glomerularnom filtracijom iz bubrega, čime se izbegava interakcija amfotericina B sa ćelijama distalnih tubula i smanjuje se potencijalna nefrotoksičnost koja je uočena kod uobičajenih oblika amfotericina B.

Druge posebne populacije:

Oštećenje funkcije bubrega

Uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku leka AmBisome nije ispitan. Podaci pokazuju da nisu neophodne promene u dozi kod pacijenata koji su na dijalizi ili proceduri filtracije. Međutim, treba izbegavati primenu leka AmBisome tokom procedure.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U studijama toksičnosti pri ponovljenim dozama kod pasa (1 mesec), kunića (1 mesec) i pacova (3 meseca) na dozama jednakim ili, kod nekih vrsta, manjim od kliničkih terapijskih doza od 1 do 3 mg/kg/dan, ciljni organi za toksičnost leka AmBisome bili su jetra i bubrezi, gde su oba organa poznata kao ciljna za toksičnost amfotericina B.

Dokazano je da je lek AmBisome nemutagen kod bakterijskih organizama i sisara.

Nisu sprovedene studije karcinogenog potencijala leka AmBisome.

Nisu zabeleženi neželjeni efekti na reproduktivne funkcije kod oba pola kod pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Hidrogenizovani sojin fosfatidilholin

Holesterol

Distearoil-fosfatidilglicerol

Alfa-tokoferol

Saharoza

Dinatrijum-sukcinat, heksahidrat

Natrijum hidroksid

Hlorovodonična kiselina

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

Lek AmBisome je nekompatibilan sa slanim rastvorima i ne sme se mešati sa drugim lekovima ili elektrolitima.

6.3. Rok upotrebe

Neotvoreni lek:

Četiri (4) godine.

Rok upotrebe leka nakon prvog otvaranja:

mikrobiološkog stanovišta, kada je rekonstituisan, lek se mora odmah upotrebiti. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme čuvanja tokom upotrebe i uslovi pre upotrebe su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da bude duže od 24 sata na 2-8 °C, osim ukoliko su rekonstitucija i razblaživanje izvršeni u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Lek rekonstituisan vodom za injekcije:

Ukoliko su rekonstitucija i razblaživanje izvršeni u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima, kod određivanja vremena upotrebe se može koristiti sledeće.

S mikrobiološke tačke gledišta lek treba odmah upotrebiti.

Hemijska i fizička stabilnost su dokazane u sledećim uslovima čuvanja:

Staklene bočice: 24 sata na 25±2 °C izložene veštačkom svetlu.

Staklene bočice: do 7 dana na 2-8 °C

Polipropilenski špricevi: do 7 dana na 2-8 °C.

Ne zamrzavati.

Lek rekonstituisan vodom za injekcije i dodatno razblažen glukozom:

S mikrobiološke tačke gledišta lek treba odmah upotrebiti.

Hemijska i fizička stabilnost su dokazane u sledećim uslovima čuvanja kod korišćenja infuzije sa glukozom kao medijumom za razblaživanje u PVC ili poliolefinским kesama za infuziju.

Tabela 1: stabilnost leka rekonstituisanog vodom za injekcije i dodatno razblaženog glukozom

Rastvarač	Razblaženje	Koncentracija amfotericina B mg/mL	Maksimalno trajanje čuvanja na 2-8 °C	Maksimalno trajanje čuvanja na 25±2 °C
Glukoza5%	1 u 2	2,0	7 dana	48 sati
	1 u 8	0,5	7 dana	48 sati
	1 u 20	0,2	4 dana	24 sata
Glukoza10%	1 u 2	2,0	48 sati	72 sata
Glukoza20%	1 u 2	2,0	48 sati	72 sati

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Neotvoreni lek:

Čuvati na temperaturi do 25°C

NE ČUVATI delimično korišćene bočice radi upotrebe kod pacijenta u budućnosti.

Za uslove čuvanja rekonstituisanog leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje:

Lek AmBisome je pakovan u sterilnim staklenim bočicama tip I od 15 mL, 20 mL ili 30 mL. Zatvarač se sastoji iz butilnog gumenog čepa i aluminijskog utisnutog prstena uklopljenog u plastični čep koji se otvara.

Spoljašnje pakovanje:

Složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 bočica za pojedinačne doze sa 10 filtera i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

PRE OTPOČINJANJA REKONSTITUCIJE PAŽLJIVO I U POTPUNOSTI PROČITAJTE OVAJ ODELJAK.

Lek AmBisome se **NE** može uzajamno menjati drugim lekom amfotericinom.

Lek AmBisome se mora rekonstituisati uz pomoć sterilne vode za injekciju (bez bakteriostatskog agensa) i razblažiti rastvorom glukoze (5%, 10% ili 20%) namenjenim samo za infuziju.

Upotreba bilo kog drugog rastvora od onih koji su preporučeni ili prisustvo bakteriostatskog agensa (na primer, benzil alkohola) u rastvoru, može da prouzrokuje precipitaciju leka AmBisome.

Lek AmBisome NIJE kompatibilan sa fiziološkim rastvorom i ne sme se rekonstituisati ni razblažiti fiziološkim rastvorom, niti primeniti putem intravenske linije koja je prethodno korišćena za fiziološki rastvor, osim ukoliko je prethodno isprana rastvorom glukoze za infuziju (5%, 10% ili 20%). Ukoliko to nije izvodljivo, lek AmBisome treba primeniti putem posebne linije.

NEMOJTE mešati lek AmBisome sa drugim lekovima ili elektrolitima.

Mora se primenjivati aseptična tehnika kod bilo kog rukovanja, pošto ne postoji konzervans ili bakteriostatski agens u leku AmBisome niti u materijalu koji je određen za rekonstituciju i razblaživanje.

Bočice leka AmBisome koje sadrže 50 mg amfotericina pripremaju se na sledeći način:

1. Dodajte 12 mL vode za injekciju u svaku bočicu leka AmBisome kako bi se povećala zapremina rastvora koji sadrži 4 mg/mL amfotericina.

2. ODMAH nakon dodavanja vode, **SNAŽNO PROTRESITE BOČICU** tokom 30 sekundi kako bi se lek AmBisome u potpunosti rastvorio. Nakon rekonstitucije, koncentrat je providna, žuta disperzija. Vizuelno proverite bočice u pogledu ostataka čestica i nastavite da tresete sve dok se ne postigne potpuna disperzija. Nemojte koristiti ukoliko postoji dokaz o precipitaciji strane supstance.

3. Izračunajte količinu rekonstituisanog (4 mg/mL) leka AmBisome koji će potom biti dodatno razblažen (vidite tabelu u nastavku).

4. Rastvor za infuziju se dobija razblaživanjem rekonstituisanog leka AmBisome sa 1 do 19 delova rastvora glukoze (5%, 10% ili 20%) za infuziju volumenom, kako bi se dobila krajnja koncentracija u preporučenom rasponu od 2,00 mg/mL do 0,20 mg/mL amfotericina u obliku leka AmBisome (vidite tabelu u nastavku).

5. Izvucite izračunatu zapreminu rekonstituisanog leka AmBisome u sterilni špic. Uz pomoć petomikronskog filtera koji je obezbeđen, ukapajte rastvor leka AmBisome u sterilnu bocu sa ispravnom količinom rastvora glukoze (5%, 10% ili 20%) za infuziju.

Za intravensku infuziju leka AmBisome se može koristiti filter sa membranom u liniji. Međutim, prosek prečnika otvora filtera ne bi trebalo da bude manji od 1,0 mikrona.

Priprema leka AmBisome za infuziju

U tabeli u nastavku je dat primer pripreme razblaživanja leka AmBisome za infuziju u dozi **3 mg/kg/dan** u rastvoru 5% glukoze za infuziju. Imajte u vidu da se ova tabela odnosi samo na doze od **3 mg/kg/dan**, međutim pacijentu se mogu propisati doze različite od ove. Ukoliko je pacijentu propisana druga doza od doze **3 mg/kg/dan** moraju se izvršiti odgovarajuća izračunavanja i tabela u nastavku se ne može upotrebiti.

Tabela 2: primer pripreme disperzije leka AmBisome za infuziju u dozi **3 mg/kg/dan** u rastvoru 5% glukoze za infuziju

Telesna masa pacijenta (kg)	Broj bočica neophodnih za pripremu doze*	Količina leka AmBisome koja je neophodna pacijentu (koja će se izvući radi daljeg razblaživanja) (mg)	Zapremina rekonstituisanog leka AmBisome koja će se izvući radi daljeg razblaživanja (mL)**	Za pripremu rastvora krajnje koncentracije 0,2 mg/mL (razblaženje 1 u 20)		Za pripremu rastvora krajnje koncentracije 2,0 mg/mL (razblaženje 1 u 2)	
				Potrebna zapremina 5% glukoze (mL)	Ukupna zapremina (mL; AmBisome plus 5% glukoza)	Potrebna zapremina 5% glukoze (mL)	Ukupna zapremina (mL; AmBisome plus 5% glukoza)
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

* Možda neće biti neophodan celokupni sadržaj bočice(a) za pripremu doze za pacijenta.

** Svaka bočica leka AmBisome (50 mg) se rekonstituiše sa 12 mL vode za injekciju kako bi se dobila koncentracija od 4 mg/mL amfotericina B.

Samo za jednokratnu upotrebu. Odložiti sav neiskorišćen sadržaj.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala treba ukloniti u skladu sa važećim lokalnim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MEDICOPHARMACIA DOO BEOGRAD
Partizanske Avijacije 4
Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj dozvole: 515-01-01791-16-004

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum dozvole: 25.09.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Septembar 2017.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00308-2018-8-003 od 10.08.2018.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka je korigovan u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 515-14-00225-2019-8-003 od 10.06.2019.