

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) içerir.

Hazırlama sonrası, konsantre 4 mg/mL amfoterisin B içerir.

Yardımcı maddeler:

Sukroz.....900 mg
Disodyum süksinat hekzahidrat.....27 mg
Hidrojenize soya fosfatidilkolin.....213 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

IV infüzyon için liyofilize toz

Steril, sarı liyofilize toz/kek

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- AMBISOME bu anti-infektife duyarlı organizmalara bağlı olarak gelişen *sistemik mikotik enfeksiyonların* tedavisinde (örn. kriptokokoz, Kuzey Amerika blastomikozu, dissemine kandidiyaz, kokidiodomikoz, aspergilloz, histoplasmoz, mukormikoz gibi) ve bazı Amerikan mukokütanöz leishmaniasis vakalarının tedavisinde endikedir.
- AMBISOME, nötropenik hastalarda *nedeni bilinmeyen ateşin (FUO)* tedavisinde endikedir. Bu anlamda FUO, en az 96 saatlik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen inatçı ateş olarak tanımlanır; bu tip ateş bu hasta popülasyonunda sistemik bir mantar enfeksiyonunun güçlü bir göstergesidir. AMBISOME tedavisine başlanmadan önce FUO nedeni olabilen yaygın viral, parasitik veya mikobakteriyal enfeksiyonlar mümkün olduğunca dışlanmalıdır.
- AMBISOME immün yeterliliği olan yetişkin ve çocuk hastalardaki *visceral leishmaniasis*'in primer tedavisinde endikedir. AMBISOME, immün yetmezliği olan hastalarda (örn. HIV pozitif) da *visceral leishmaniasis*'in primer tedavisinde endikedir.

Yaygın kandidiyazis, aspergilloz, mukormikozis, kronik miçetoma, kriptokokal menenjit ve viseral leishmaniasis AMBISOME ile başarıyla tedavi edilen enfeksiyonlardır.

AMBISOME, sadece pozitif deri ya da serolojik testleri gösteren, klinik olarak belirgin olmayan mantar hastalıklarının tedavisinde kullanılmamalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler:

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

Sistemik mikotik enfeksiyonların tedavisi için:

Tedaviye genellikle günlük 3 ila 5 mg/kg vücut ağırlığı dozu ile en az 14 gün için başlanır.

Mukormikoz:

Şüpheli veya doğrulanmış enfeksiyon için önerilen başlangıç dozu 5 ila 10 mg/kg/gün'dür. Beyin tutulumu veya katı organ nakli olan hastalarda doz 10 mg/kg/gündür. Dozların yavaşça artırılmasından kaçınılmalıdır. Tedavi süresi kişiye özel olarak belirlenmelidir. Klinik uygulamada yaygın olarak 6-8 haftaya kadar kürler uygulanmaktadır; derin enfeksiyonlarda veya uzamış kemoterapi kürleri ya da nötropeni olan durumlarda daha uzun süreli tedavi gerekebilir.

Klinik araştırmalarda ve klinik uygulamalarda 5 mg/kg'dan daha yüksek ve en fazla 10 mg/kg'a kadar dozlar kullanılmasına karşın AMBISOME'un mukormikoz tedavisinde bu yüksek dozlarda kullanımına dair güvenlik 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).

HIV ile ilişkili Kriptokokal menenjit:

Her ikisi de 14 gün boyunca uygulanan günlük 100 mg/kg flusitozin ve günlük 1200 mg flukonazol ile kombinasyon halinde 1. günde tek doz 10 mg/kg AMBISOME uygulanır. 2 haftalık indüksiyon döneminden sonra hastalar, 8 hafta boyunca günde 800 mg flukonazol almalı ve daha sonra tedaviyi yürüten hekimin takdirine göre günde 200 mg dozda flukonazol almalıdır.

Nötropenik hastalarda nedeni bilinmeyen ateş için:

Önerilen günlük doz, günde 3 ila 5 mg/kg vücut ağırlığıdır. Tedavi, kaydedilen vücut sıcaklığı ardışık 3 gün boyunca normal olana kadar devam ettirilmelidir. Her koşulda, tedavi en fazla 42 gün sonunda kesilmelidir.

Visceral leishmaniasis:

Visceral leishmaniasis tedavisinde, 21 gün süreyle 1 ila 1,5 mg/kg/gün veya 10 gün süreyle 3 mg/kg/gün dozu kullanılabilir. İmmün yetersizliği olan (örn. HIV pozitif) hastalarda, 21 gün süreyle 1 ila 1,5 mg/kg/gün dozu kullanılabilir. Nüks riski nedeniyle, idame tedavisi veya reindüksiyon tedavisi gerekebilir.

Uygulama şekli:

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

İntravenöz infüzyon için önerilen konsantrasyon 0,20 mg/mL ila 2,00 mg/mL AMBISOME olarak amfoterisindir (bakınız bölüm 6.6).

Uygulamadan önce ürünün sulandırılması ve seyreltilmesiyle ilgili talimatlar için bölüm 6.6'ya bakınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalara yönelik bir doz önerisinde bulunmak için veri yoktur (bakınız bölüm 4.4).

Uygulamadan önce, ürünün hazırlama ve seyreltmesine yönelik talimatlar için, bölüm 6.6'ya bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalardaki sistemik mantar enfeksiyonları ve nedeni bilinmeyen ateş, AMBISOME ile olağandışı advers olay bildirimleri olmaksızın başarıyla tedavi edilmiştir.

AMBISOME, bir ay ila 18 yaş arası pediyatrik hastalarda araştırılmıştır. Dozaj, yetişkinlerdeki gibi kg cinsinden vücut ağırlığı esas alınarak hesaplanmalıdır.

AMBISOME'un güvenliliği ve etkililiği, bir aylıktan küçük bebeklerde belirlenmemiştir. Bu nedenle bu yaş grubuna uygulanmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Doz veya dozlama sıklığında bir değişiklik gerekli değildir.

4.3. Kontrendikasyonlar

AMBISOME, etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir, ancak tedavi gerektiren durum hekimin görüşüne 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 ilişkili olarak anafilaksi ve anafilaktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. AMBISOME da dahil olmak üzere amfoterisin içeren ürünlerin uygulanması sırasında infüzyonla ilişkili şiddetli reaksiyonlar da dahil alerjik tip reaksiyonlar oluşabilir (bakınız bölüm 4.8). Bu nedenle, AMBISOME'un her dozu 30-60 dakikalık bir süreyle infüze edilmeli ve hasta her seferinde yakından izlenmelidir. Şiddetli bir anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon

oluşursa, infüzyona derhal son verilmeli ve hasta daha fazla AMBISOME infüzyonu almamalıdır.

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 ciddi olmasa da, AMBISOME tedavisi alan hastalara bu reaksiyonların tedavisi veya önlenmesi engellenmesi için alınması gereken ihtiyati tedbirler düşünülmelidir. Daha düşük infüzyon hızları (2 saatten fazla) veya difenhidramin, parasetamol, petidin ve/veya hidrokortizonun rutin dozlarının bu reaksiyonların önlenmesinde veya tedavisinde başarılı olduğu bildirilmiştir.

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 renal advers reaksiyonlar görülebilir.

Günlük 3 mg/kg AMBISOME'un daha yüksek dozlarla (günlük 5, 6 veya 10 mg/kg) karşılaştırıldığı çalışmalarda, artmış serum kreatinin, hipokalemi ve hipomagnezemi insidans 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 ve karaciğer fonksiyonları ile hematopoietik fonksiyonların düzenli laboratuvar değerlendirmeleri en az haftada bir kez yapılmalıdır. Bu hastalarda böbrek fonksiyonları daha yakından takip edilmelidir. Hipokalemi riski nedeniyle, AMBISOME uygulandığı sürece uygun potasyum takviyesi gerekebilir. Eğer böbrek fonksiyonunda klinik olarak anlamlı azalma veya diğer parametrelerde kötüleşme olursa, dozun azaltılması, tedaviye ara verilmesi veya tedavinin kesilmesi göz önünde bulundurulmalıdır. Hiperkalemi vakaları (bazıları kardiyak aritmiler ve kalp durmasına neden olmuştur) bildirilmiştir. Bu vakaların çoğu, böbrek yetmezliği olan hastalarda meydana gelmiş ve bazı vakalar, önceden hipokalemi bulunan hastalarda potasyum takviyesi sonrasında ortaya çıkmıştır. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu ve potasyumun laboratuvar değerlendirmesi, tedavi öncesinde ve sırasında ölçülmelidir. Bu durum, özellikle önceden böbrek hastalığı bulunan, daha önce böbrek yetmezliği yaşamış ya da eşzamanlı nefrotoksik ilaçlar alan hastalarda önem taşımaktadır (bakınız bölüm 4.5).

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 uygulanması ve akciğer fonksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir.

Diyabetik hastalar: AMBISOME her bir flakonda yaklaşık 900 mg sukroz içermektedir. Bu, diyabetik hastaların tedavisinde dikkate alınmalıdır.

Fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu 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, işlem sırasında AMBISOME uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Bu ilaç her flakonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani esasında "sodyum içermez".

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, eşzamanlı siklosporin ve/veya aminoglikozidler alan hastalarda AMBISOME, amfoterisin B'ye kıyasla anlamlı ölçüde 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'un indüklediği hipokalemi, dijital toksisitesini artırabilir.

İskelet kası gevşeticileri

AMBISOME'un indüklediği hipokalemi, iskelet kası gevşeticilerinin (örn. tubokürarin) kürariform etkisini güçlendirebilir.

Antifungaller

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. Eşzamanlı 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 uzun aralıklarla uygulanması ve akciğer fonksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir.

Özel popülasyonlara 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 göstermemektedir.

Hem sıçanlarda hem de tavşanlarda yapılan teratojenite çalışmaları, AMBISOME'un bu türlerde teratojenik potansiyele sahip olmadığı sonucuna varmıştır (bakınız bölüm 5.3).

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

Gebe kadınlarda sistemik mantar enfeksiyonları klasik amfoterisin B ile fetus üzerinde belirgin bir etki görülmezsizin başarılı bir şekilde 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 AMBISOME kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Erkek veya dişi sıçanların üreme fonksiyonunda advers etki görülmemiştir (bakınız bölüm 5.3).

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

Advers reaksiyonların özeti

Klinik çalışma verileri ve pazarlama sonrası deneyime dayanarak, aşağıdaki advers reaksiyonlar, AMBISOME'la ilişkili bulunmuştur. Sıklık, AMBISOME ile tedavi edilen 688 hastada yapılan havuzlanmış klinik çalışmalardan elde edilen analize dayanmaktadır: pazarlama sonrası deneyimle belirlenen advers reaksiyonların sıklığı bilinmemektedir. Advers reaksiyonlar MedDRA sistemi kullanılarak ve sıklığa göre sıralanmıştır. Her sıklık grubu içinde, istenmeyen etkiler azalan ciddiyete göre verilmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$)

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$)

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

Seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$)

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, hiperkalemi

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: Dispne

Yaygın olmayan: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: İshal, karın ağrısı

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyon testleri, hiperbilirubinemi, 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 (artralji veya kemik ağrısı 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: Titreme, ateş

Yaygın: Göğüs ağrısı

Yaygın olmayan: Filebit

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımlanması:***İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar:***

AMBISOME uygulaması sırasında, infüzyonla ilişkili en sık görülen reaksiyonlar ateş ve ürperme/titremdir. Daha az sıklıkla görülen infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, göğüste sıkışma veya ağrı, dispne, bronkospazm, yüzde kızarma, taşikardi, hipotansiyon ve müsküloskeletal ağrı (artralji, sırt ağrısı veya kemik ağrısı olarak tarif edilir) gibi semptomların bir veya birkaçından oluşmaktadır. Bunlar, infüzyona son verilmesiyle hızla ortadan kalkar ve verilen her sonraki doz ile veya daha düşük infüzyon hızı uygulandığında (2 saatlik) 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, karşılaştırmalı iki çalışmada AMBISOME ile tedavi edilen hastalarda, klasik amfoterisin B veya amfoterisin B lipid kompleks tedavisi alan hastalara kıyasla, infüzyonla ilişkili reaksiyonların insidansı anlamlı derecede daha düşüktür.

AMBISOME ile klasik amfoterisin B tedavisinin karşılaştırıldığı, randomize, kontrollü klinik çalışmalarda 1000'in üzerindeki hastadan elde edilen toplu çalışma verilerinde, AMBISOME ile tedavi edilen hastalarda, klasik amfoterisin B ile tedavi edilen hastalara göre önemli ölçüde daha az şiddette ve daha az sıklıkta advers reaksiyonlar bildirilmiştir.

Randomize bir faz III çalışma, HIV ile ilişkili kriptokokal menenjit tedavisinde kontrol grubu (1 haftalık konvansiyonel amfoterisin B artı flusitozin ardından 1 haftalık flukonazol) ile karşılaştırıldığında 14 günlük flusitozin ve flukonazole ek olarak tek bir 10 mg/kg AMBISOME dozunu değerlendirmiştir. AMBISOME ile tedavi edilen hastalar, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha az sayıda 3. veya 4. derece advers etki yaşamıştır. Bu hasta popülasyonunda gözlemlenen güvenlik profili AMBISOME'un genel güvenlik profiliyle tutarlı olduğu kaydedilmiştir.

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 Kimya 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 serum, plazma veya idrar örneklerinde 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 uygulamayı hemen kesin. Böbrek ve karaciğer fonksiyonları dahil klinik durumu, serum elektrolitleri ve hematolojik durumu yakından izleyin. Semptomatik tedavi uygulanmalıdır. Hemodiyaliz veya periton diyalizi, AMBISOME'un eliminasyonunu etkilemiyor gibi görünmektedir.

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

Mikrobiyoloji

AMBISOME'un antifungal komponenti olan amfoterisin B mantarların çoğu türüne karşı *in vitro* yüksek etkinlik gösterir. *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida türleri*, *Blastomyces dermatitis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* ve *Aspergillus fumigatus*'un çoğu suşu, *in vitro* 0,03 ila 1 µg/mL aralığında amfoterisin B konsantrasyonları ile inhibe edilir. Amfoterisin B'nin bakteri ve virüsler üzerindeki etkisi minimumdur ya da yoktur.

AMBISOME'un *visceral leishmaniasis*'in (*Leishmania infantum* ve *Leishmania donovani*'nin neden olduğu) hayvan modellerinde etkili olduğu gösterilmiştir. *Leishmania infantum* ile enfekte edilmiş ve 3-7 doz AMBISOME 3 mg/kg ile tedavi edilen farelerde, AMBISOME'un tüm dozaj rejimleri fareleri sodyum stiboglukonattan daha hızlı iyileştirmiş ve toksisite görülmemiştir. *Leishmania donovani* ile enfekte olmuş farelerde AMBISOME, amfoterisin B'den > 5 kat daha etkili ve > 25 kat daha az toksik bulunmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlik

AMBISOME'un etkililiği, sistemik mikotik enfeksiyonların tedavisinde, nötropenik hastalarda kaynağı bilinmeyen ateş için ampirik tedavi olarak ve *visceral leishmaniasis*'in 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. *Visceral leishmaniasis*'in tedavisinde AMBISOME'un etkililiği, geniş bir immün yeterliliği olan ve immün yetmezliği olan hasta popülasyonunda açıkça gösterilmiştir.

Aspergillus spp. dahil İnvazif Filamentöz Fungal Enfeksiyonlar (IFFI)

AMBISOME'un etkililiği, muhtemel veya kanıtlanmış IFFI olan immün yetmezliği olan, ağırlıklı olarak nötropenik yetişkinlerde 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 dozu 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 sağkalım, 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 noninferiyörite 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. İyileşen 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 ile yapılan 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).

Kriptokokal menenjit

Randomize bir faz III çalışmada, HIV ile ilişkili kriptokokal menenjit tedavisinde kontrol grubu (1 haftalık konvansiyonel amfoterisin B artı flusitozinin ardından 1 haftalık flukonazol) ile karşılaştırıldığında 14 günlük flusitozin ve flukonazole ek olarak tek bir 10 mg/kg AMBISOME dozu değerlendirilmiştir.

Hastalar ya 14 gün tek doz (10 mg/kg) AMBISOME artı flusitozin (100 mg/kilogram/gün) ve flukonazol (1200 mg/gün) ya da 7 gün amfoterisin B deoksikolat (günde kilogram başına 1 mg) artı flusitozini (100 mg/kg/gün) takiben 8 ve 14. günler arası flukonazol (1200 mg/gün) almak üzere randomize edilmiştir (1:1). 2 haftalık indüksiyon döneminden sonra, tüm hastalara 8 hafta boyunca günde 800 mg dozunda ve daha sonra günde 200 mg dozunda flukonazol verilmiştir. Antiretroviral tedavi, 4 ila 6. haftalar arasında başlatılmış, yeniden başlatılmış veya farklı bir ajanla yeni bir antiretroviral tedaviye geçilmiş ve ulusal kılavuzlara uygun olarak seçilmiştir.

Birincil sonlanım noktası, randomizasyondan sonraki 10 haftada herhangi bir nedenden ölümdür.

Çalışma, tek doz lipozomal amfoterisin B'nin flusitozin ve flukonazol ile kombine edilmesinin, HIV ile ilişkili kriptokokal menenjit için DSÖ tarafından önerilen tedaviyle benzer etkili olduğu ve daha az sayıda advers olay ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır.

Pediyatrik popülasyon

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Amfoterisin B'nin toplam plazma konsantrasyonlarına dayanan AMBISOME'un (lipozomal amfoterisin B) farmakokinetik profili, 3 ila 20 gün, 1 saatlik 1,0 ila 7,5 mg/kg/gün lipozomal amfoterisin B infüzyonu alan ve febril nötropenisi olan kanser hastalarında ve kemik iliği transplantı hastalarında belirlenmiştir. Lipozomal amfoterisin B, klasik amfoterisin B preparatları için literatürde rapor edilenden anlamlı ölçüde farklı bir farmakokinetik profile sahiptir. Lipozomal amfoterisin B'de, klasik amfoterisin B'ye kıyasla daha yüksek amfoterisin B plazma konsantrasyonu (C_{maks}) ve artmış maruz kalma (AUC_{0-24}) görülür. İlk ve son dozdan sonra, amfoterisin B'nin farmakokinetik parametreleri (ortalama $\pm$ standart sapma) aşağıdaki aralıkta yer almaktadır:

C_{maks} :	7,3 μ g/mL ($\pm$ 3,8) ila 83,7 μ g/mL ($\pm$ 43)
AUC_{0-24} :	27 μ g.saate/mL ($\pm$ 14) ila 555 μ g.saate/mL ($\pm$ 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 (V_d): 0,10 L/kg ($\pm$ 0,07) ila 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, lipozomal 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 klasik amfoterisin B preparatları ile görülen nefrotoksisite potansiyeli azalır.

$T_{1/2}$:	6,3 saat ($\pm$ 2) ila 10,7 saat ($\pm$ 6,4)
Klerens (Cl):	11 mL/saat/kg ($\pm$ 6) ila 51 mL/saat/kg ($\pm$ 44)

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Minimum ve maksimum farmakokinetik değerlerin, sırasıyla en düşük veya en yüksek dozlardan gelmesi zorunlu 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 lipozomal amfoterisin B konsantrasyonları, artan doz ile orantılı olmayıp daha büyük olduğundan doğrusal değildir. Bu orantılı olmayan doz cevabının, retikuloendotelial lipozomal amfoterisin B klerensinin doyurulmasına bağlı olduğuna inanılmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinin lipozomal amfoterisin B'nin farmakokinetiği üzerindeki etkisi çalışılmıştır. Veriler, hemodiyaliz veya filtrasyon işlemleri geçiren hastalarda doz ayarlanmasına gerek olmadığını göstermektedir. Bununla beraber, işlem sırasında lipozomal amfoterisin B uygulanmasından kaçınılmalıdır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişki:

Direnç mekanizması

Nadir de olsa görülen intrinsik direnç, amfoterisin B'nin hücre membranına daha az bağlanmasına yol açacak şekilde ergosteroldeki düşüş veya hedef lipiddeki bir değişiklik nedeniyle 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 türleri*, *Blastomyces dermatidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii* ve *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium marneffe* suşuna karşı ve *Mucor mucedo*, *Rhizomucor* ve *Rhizopus oryzae* dahil Mucormycetes küf grubu üyelerine karşı etkilidir.

Nadir olmakla birlikte örneğin; bazı *S. schenckii*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae*, *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 *visceral 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 ila 3 mg/kg/gün'lük klinik terapötik dozlardan daha az dozlarda yapılan tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında, lipozomal amfoterisin B toksisitesi için hedef organlar, amfoterisin B toksisitesi için hedef organlar olarak bilinen karaciğer ve böbreklerdir. Lipozomal amfoterisin B'nin bakteri ve memeli sistemlerinde non-mutajenik olduğu bulunmuştur. Lipozomal amfoterisin B ile karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır. Sıçanlarda erkek veya dişi üreme fonksiyonunda herhangi bir advers 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

Hidrojenize soya fosfatidilkolin
Kolesterol (koyun lanolini)
Distearoilfosfatidilgliserol (sığır kazeini)
Alfa tokoferol
Sukroz (Sukroz saflaştırmada kullanılan kemik kömürleri (sığır kemikleri))
Disodyum süksinat hekzahidrat
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)*
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 veya 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 seyreltilen ürün derhal kullanılmalıdır.

Uygulamadan önceki kullanım sırasındaki saklama süresi ve koşulları, kullanan kişinin sorumluluğundadır ve 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 süreyle ortam ışığına maruz kalabilir.

Cam flakonlar ve polipropilen şiringalar, 2-8°C’de 7 güne kadar saklanabilir.

Dondurmayınız.

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

- **Dekstroz ile seyreltme sonrası 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 hazırlama sonrası ve dekstroz ile seyreltme sonrası ürün stabilitesi

Çözücü	Seyreltme	Amfoterisin B Konsantrasyonu mg/mL	2 -8°C'de Maksimum Saklama Süresi	25±2°C'de Maksimum Saklama 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 ile çıkarılabilir plastik kapaktan oluşmaktadır. Tek dozluk flakonlar, her biri birer filtre ile birlikte karton kutuya paketlenmiştir. 10'luk flakonlar, 10 filtre ile birlikte karton kutuya paketlenmiştir.

Tüm ambalaj boyutları piyasaya sürülmemiş olabilir.

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 Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

AŞAĞIDAKİ BİLGİLER BU İLACI UYGULAYACAK OLAN SAĞLIK PERSONELİ İÇİNDİR:

İLACI HAZIRLAMAYA BAŞLAMADAN ÖNCE 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 tekniklere uyulmalıdır.

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, konsantre saydam ve sarı renk alır. Flakon partikül madde yönünden görsel olarak 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 0,20 mg/mL ila 2,00 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. Sağlanan 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

3 mg/kg/gün dozunda infüzyon için AMBISOME çözeltisi, %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.

Tablo 2: Örnek olarak, AMBISOME çözeltisinin %5 infüzyonluk dekstroz çözeltisi içinde, 3mg/kg/gün infüzyon dozunda hazırlanması

Ağırlık (kg)	Flakon sayısı*	Daha fazla seyreltme için çekilecek AMBISOME (mg) miktarı	Hazırlanan AMBISOME hacmi (mL)**	0,2 mg/mL konsantrasyon yapmak için (20'de 1 seyreltme)		2 mg/mL konsantrasyon yapmak için (2'de 1 seyreltme)	
				Gerekli olan %5 dekstroz hacmi (mL)	Toplam hacim (mL; AMBISOME artı %5 dekstroz)	Gerekli olan %5 dekstroz hacmi (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) flakonunu, 4 mg/mL amfoterisin B konsantrasyonu elde etmek için, 12 mL enjeksiyonluk su ile karıştırılır.

Yalnızca tek kullanım içindir. Kullanılmayan içeriği atınız.

7. RUHSAT SAHİBİ

Gilead Sciences İlaç Tic. Ltd. Şti.

İçerenköy Mah. Umut Sk. Quick Tower Sitesi No: 10-12 İç Kapı No: 21

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