

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ,
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

AmBisome 50 mg κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg αμφοτερικίνης B (50.000 μονάδες), εγκεκυστωμένης σε λιποσώματα. Μετά την ανασύσταση, το συμπύκνωμα περιέχει 4 mg/mL αμφοτερικίνης B.

Για πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. ενότητα 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Το AmBisome είναι μία στείρα κόνις για διάλυμα προς έγχυση. Το AmBisome είναι κίτρινη λυοφιλοποιημένη στερεά μάζα ή κόνις. Το προϊόν μετά από ανασύσταση και αραίωση χορηγείται μόνο με ενδοφλέβια έγχυση

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Αποδεδειγμένη συστηματική μυκητίαση ή ισχυρή υποψία για συστηματική μυκητίαση και εφ' όσον συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια.
- Ισχυρή δυσανεξία και/ή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών οφειλομένων σε ήδη χορηγηθείσα παλαιού τύπου αμφοτερικίνη B στην οποία είχε ανταποκριθεί κλινικά ο ασθενής.
- Αποδεδειγμένη συστηματική μυκητίαση στην οποία απέτυχε η προηγηθείσα θεραπεία με συμβατική αμφοτερικίνη B.
- Αποδεδειγμένη συστηματική μυκητίαση εξ υφομυκήτων (*Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*) σε καλλιέργειες βρογχοκυψελιδικού εκκρίματος ή υλικά βιοψίας.
- Ηπατοσπληνική συστηματική μυκητίαση όπως αυτή αποδεικνύεται από την τυπική εικόνα στην αξονική τομογραφία.
- Ασθενείς με AIDS και μηνιγγίτιδα από κρυπτόκοκκο.
- Εμπειρική θεραπεία σε πιθανολογούμενη μυκητιασική λοίμωξη σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με πυρετό.
- Θεραπεία σπλαχνικής λεισμανίασης. Το ιδιοσκεύασμα να χρησιμοποιείται προς το παρόν μόνο στις περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει εμφάνιση ανθεκτικότητας έναντι των συνήθων αντιπρωτοζωϊκών φαρμάκων.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Ενήλικες ασθενείς

Το AmBisome πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση για χρονικό διάστημα 30-60 λεπτών. Για δόσεις μεγαλύτερες των 5mg/kg/ημέρα συστήνεται ενδοφλέβια έγχυση για χρονικό διάστημα 2 ωρών (βλ. ενότητα 4.4). Η συνιστώμενη συγκέντρωση για την ενδοφλέβια έγχυση είναι 0.20 mg/mL έως 2.00 mg/mL αμφοτερικίνης B ως AmBisome σε 5% δεξτρόζη.

Θεραπεία συστηματικών μυκητιάσεων:

Η θεραπευτική αγωγή αρχίζει συνήθως με ημερήσια δοσολογία 1 mg ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος και αυξάνεται βαθμιαία μέχρι 3 mg ανά χιλιόγραμμο βάρους σώματος ανάλογα με τις απαιτήσεις. Η δοσολογία της αμφοτερικίνης Β σε μορφή AmBisome θα πρέπει να ρυθμίζεται ανάλογα με τις ειδικές ανάγκες του κάθε ασθενούς. Σε ορισμένες περιπτώσεις και όταν θεωρηθεί απαραίτητο από τον θεράποντα ιατρό, η ημερήσια δοσολογία δύναται να φθάσει 4-5 mg/kg. Συνολική δόση 1-3 g AmBisome επί 3-4 εβδομάδες είναι συνήθης για την αντιμετώπιση των μυκητιάσεων.

Εμπειρική θεραπεία σε εμπύρετη ουδετεροπενία:

Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 3 mg/kg.

Θεραπεία σπλαχνικής λείσμανιάσης:

Δόση 1 έως 1.5 mg/kg ημερησίως επί 21 ημέρες ή εναλλακτικά δόση 3 mg/kg ημερησίως για 10 ημέρες μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την θεραπεία της σπλαχνικής λείσμανιάσης. Σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς (π.χ. θετικούς HIV) μπορεί να χρησιμοποιηθεί δόση 1 έως 1.5 mg/kg ημερησίως επί 21 ημέρες. Επειδή υπάρχει κίνδυνος υποτροπής μπορεί να απαιτηθεί θεραπεία συντήρησης ή επανάληψη της θεραπείας εφόδου.

Παιδιατρικοί ασθενείς:

Συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις, σπλαχνική λείσμανιάση σε παιδιά και πιθανολογούμενες μυκητιασικές λοιμώξεις με εμπύρετη ουδετεροπενία έχουν θεραπευθεί επιτυχώς με AmBisome χωρίς αναφορές ασυνήθων ανεπιθύμητων συμβαμάτων.

Το AmBisome έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 1 μηνός έως 18 ετών. Η δόση πρέπει να υπολογίζεται πάνω στην ίδια ανα kg βάρους βάση όπως στους ενήλικες.

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του AmBisome δεν έχει τεκμηριωθεί σε βρέφη ηλικίας κάτω του ενός μηνός.

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Δεν απαιτούνται αλλαγές στη δοσολογία και στη συχνότητα χορήγησης.

Νεφρική Ανεπάρκεια:

Στο πλαίσιο κλινικών μελετών το AmBisome έχει επιτυχώς χρησιμοποιηθεί σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια σε ημερήσια δοσολογία 1 – 3 mg/kg και χωρίς να απαιτηθεί καμία προσαρμογή στη δοσολογία και στη συχνότητα χορήγησης (βλ. ενότητα 4.4).

Ηπατική Ανεπάρκεια: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα βάσει των οποίων να προταθεί δόση για ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. (βλ. ενότητα 4.4).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραίωση του προϊόντος πριν τη χορήγηση, βλέπε ενότητα 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Το AmBisome αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει υπερευαισθησία στην δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα εκτός από την περίπτωση εκείνη που η κατάσταση του ασθενούς, και με τη σύμφωνη γνώμη του θεράποντος ιατρού, είναι απειλητική για τη ζωή και απαιτεί μόνο θεραπεία με AmBisome.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Έχουν σπανίως αναφερθεί αναφυλαξία και αναφυλακτοειδής αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση του AmBisome. Εάν συμβεί σοβαρή αναφυλακτική/αναφυλακτοειδής αντίδραση, η έγχυση πρέπει να διακοπεί αμέσως και ο ασθενής δεν θα πρέπει να λάβει περαιτέρω έγχυση AmBisome.

Άλλες σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση μπορούν να συμβούν κατά τη χορήγηση

προϊόντων που περιέχουν αμφοτεरिकίνη Β, συμπεριλαμβανομένου του AmBisome (βλ. ενότητα 4.8). Αν και οι αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση δεν είναι συχνά σοβαρές, πρέπει να ληφθούν υπόψη προστατευτικά μέτρα για την πρόληψη ή την θεραπεία αυτών των αντιδράσεων σε ασθενείς που λαμβάνουν AmBisome. Χαμηλότερες ταχύτητες έγχυσης (πάνω από 2 ώρες) ή δόσεις ρουτίνας διφαινυδραμίνης, παρακεταμόλης, πεθιδίνης και/ή υδροκορτιζόνης έχουν αναφερθεί ως αποτελεσματικές στην πρόληψη ή στη θεραπεία αυτών των αντιδράσεων.

Έχει αποδειχθεί πως το AmBisome είναι σημαντικά λιγότερο τοξικό από τη συμβατική αμφοτερικίνη Β ειδικότερα σε ότι αφορά τη νεφροτοξικότητα, ωστόσο ανεπιθύμητες ενέργειες συμπεριλαμβανόμενων και των νεφρικών διαταραχών μπορούν να συμβούν ακόμη στην περίπτωση παρατεταμένης θεραπείας όπου απαιτείται προσοχή.

Σε μελέτες σύγκρισης του AmBisome 3mg/kg ημερησίως με υψηλότερες δόσεις (5,6 ή 10 mg/kg ημερησίως), βρέθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης αυξημένων επιπέδων κρεατινίνης ορού, υποκαλιαιμίας και υπομαγνησαιμίας ήταν ιδιαίτερα υψηλή στις ομάδες υψηλών δόσεων.

Τακτική εργαστηριακή αξιολόγηση των ηλεκτρολυτών ορού, ειδικά του καλίου και του μαγνησίου όπως επίσης και της νεφρικής, ηπατικής λειτουργίας και της αιμοποίησης πρέπει να πραγματοποιούνται.

Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό σε ασθενείς που λαμβάνουν συνοδευτική αγωγή με νεφροτοξική δράση (βλ. ενότητα 4.5).

Θα πρέπει παράλληλα να αξιολογούνται τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στον ορό αίματος, ειδικά το κάλιο και το μαγνήσιο.

Λόγω του κινδύνου υποκαλιαιμίας, μπορεί να χρειαστεί χορήγηση κατάλληλου συμπληρώματος καλίου κατά τη διάρκεια χορήγησης AmBisome. Εάν παρατηρηθεί κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας ή επιδείνωση άλλων παραμέτρων θα πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης και η διακοπή ή η παύση της θεραπείας.

Οξεία πνευμονική τοξικότητα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν αμφοτερικίνη (σε μορφή συμπλέγματος sodium deoxycholate) κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από μετάγγιση λευκοκυττάρων. Συνιστάται τα χρονικά διαστήματα μεταξύ αυτών των εγχύσεων να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερα και να παρακολουθείται η πνευμονική λειτουργία.

Στη θεραπεία διαβητικών ασθενών: Θα πρέπει να σημειωθεί πως το AmBisome περιέχει 900 mg σακχαρόζης ανά φιαλίδιο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες αλληλεπίδρασης με το AmBisome. Εν τούτοις, τα ακόλουθα φάρμακα είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με την αμφοτερικίνη Β και μπορεί να αλληλεπιδρούν με το AmBisome:

Νεφροτοξικά φάρμακα: Η ταυτόχρονη χορήγηση αμφοτερικίνης Β με άλλους νεφροτοξικούς παράγοντες, (π.χ.: κυκλοσπορίνη, αμινογλυκοσίδες και πενταμιδίνη) μπορεί να ενισχύσει την πιθανότητα νεφροτοξικότητας που προκαλείται από το φάρμακο σε μερικούς ασθενείς. Ωστόσο έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως κυκλοσπορίνη και/ή αμινογλυκοσίδες, το AmBisome να σχετίζεται με σημαντικά λιγότερη τοξικότητα συγκρινόμενη με της συμβατικής αμφοτερικίνης Β.

Συνιστάται τακτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας σε ασθενείς που λαμβάνουν AmBisome με οποιαδήποτε νεφροτοξικά φάρμακα.

Κορτικοστεροειδή, κορτικοτροπίνη (ACTH) και διουρητικά: Ταυτόχρονη χορήγηση κορτικοστεροειδών, κορτικοτροπίνης και διουρητικών (αγκύλης και θειαζιδικών) μπορεί να ενισχύσει την υποκαλιαιμία.

Γλυκοσίδες Δακτυλίτιδας: Η υποκαλαιμία που προκαλείται από το AmBisome μπορεί να ενισχύσει την τοξικότητα της δακτυλίτιδας.

Μυοχαλαρωτικά: Η υποκαλαιμία που προκαλείται από το AmBisome μπορεί να ενισχύσει το φαινόμενο του κουραρίου που προκαλούν τα χαλαρωτικά των σκελετικών μυών (π.χ. tubocurarine).

Αντιμυκητιασικά: Η ταυτόχρονη χορήγηση φθοριοκυτοσίνης μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα της φθοριοκυτοσίνης πιθανότατα αυξάνοντας της κυτταρική της πρόσληψη η/και διαταράσσοντας την νεφρική της αποβολή.

Αντινεοπλασματικοί παράγοντες: Η ταυτόχρονη χορήγηση αντινεοπλασματικών παραγόντων μπορεί να ενισχύσει το δυναμικό νεφροτοξικότητας, το βρογχόσπασμο και την υπόταση. Οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες πρέπει να συγχωρηγούνται με προσοχή.

Μεταγγίσεις λευκοκυττάρων: Οξεία πνευμονική τοξικότητα έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν αμφοτερικίνη (σε μορφή συμπλέγματος sodium deoxycholate) κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά από μετάγγιση λευκοκυττάρων. Συνιστάται τα χρονικά διαστήματα μεταξύ αυτών των εγχύσεων να είναι όσο το δυνατόν μεγαλύτερα και να παρακολουθείται η πνευμονική λειτουργία.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Μελέτες τερατογένεσης στους επίμυες και στα κουνέλια έδειξαν ότι το AmBisome δεν έχει δυναμικό τερατογένεσης σε αυτά τα είδη (βλ. επίσης ενότητα 5.3).

Η ασφάλεια του AmBisome στις εγκύους δεν έχει αποδειχθεί. Το AmBisome θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση μόνο αν τα πιθανά οφέλη υπερσκελίζουν τον κίνδυνο για την μητέρα και το έμβρυο.

Συστηματικές μυκητιασικές λοιμώξεις έχουν επιτυχώς θεραπευθεί σε εγκύους με συμβατική αμφοτερικίνη Β χωρίς καμία εμφανή επίπτωση στο έμβρυο, αλλά ο αριθμός των αναφερόμενων περιπτώσεων δεν είναι επαρκής για να εξαχθούν συμπεράσματα για την ασφάλεια του AmBisome κατά την κύηση.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν το AmBisome εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η απόφαση για γαλουχία κατά τη λήψη AmBisome πρέπει να λαμβάνει υπόψη τους πιθανούς κινδύνους για το παιδί όπως επίσης και τα οφέλη της γαλουχίας για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με AmBisome για τη μητέρα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για τις επιδράσεις του AmBisome στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες του AmBisome, που περιγράφονται κατωτέρω, μπορεί να έχουν κάποια επίπτωση στην ικανότητα οδήγησης και χρήσης μηχανών.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Πυρετός και ρίγη είναι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση και οι οποίες είναι αναμενόμενες κατά τη χορήγηση του AmBisome. Λιγότερο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετιζόμενες με την έγχυση μπορούν να είναι ένα από τα παρακάτω συμπτώματα: οσφυαλγία, θωρακικό άλγος ή αίσθηση σύσφιγξης του θώρακα, δύσπνοια, βρογχόσπασμος, έξαψη,

ταχυκαρδία και υπόταση. Αυτές υποχωρούν γρήγορα με τη διακοπή της έγχυσης και μπορεί να μη συμβούν με κάθε επακόλουθη δόση ή όταν χρησιμοποιούνται χαμηλότερες ταχύτητες έγχυσης (πέραν των 2 ωρών). Επιπρόσθετα, ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να αποφευχθούν με τη χορήγηση προκαταρκτικής αγωγής. Όμως, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την έγχυση μπορεί να καταστήσουν απαραίτητη την μόνιμη διακοπή του AmBisome (βλ. ενότητα 4.4).

Σε δύο διπλές-τυφλές, συγκριτικές μελέτες, οι ασθενείς που ελάμβαναν AmBisome παρουσίασαν μικρότερο ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών σχετιζόμενων με την έγχυση σε σχέση με τη συμβατική αμοτερικίνη Β ή με τα λιπιδικά συμπλέγματα αμοτερικίνης Β.

Σε ανάλυση δεδομένων από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες συγκρίνοντας το AmBisome με τη συμβατική αμοτερικίνη σε περισσότερους από 1000 ασθενείς, οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σημαντικά λιγότερο σοβαρές και λιγότερο συχνές στους ασθενείς που ελάμβαναν AmBisome απ' ότι στους ασθενείς που ελάμβαναν συμβατική αμοτερικίνη Β.

Η νεφροτοξικότητα συμβαίνει σε ορισμένο βαθμό με τη συμβατική αμοτερικίνη Β στους περισσότερους ασθενείς που λαμβάνουν το φάρμακο ενδοφλεβίως. Σε δύο διπλές-τυφλές μελέτες, η επίπτωση της νεφροτοξικότητας με το AmBisome (αύξηση της κρεατινίνης στον ορό 2 φορές της χαμηλότερης τιμής), είναι σχεδόν η μισή από αυτή που έχει αναφερθεί από τη χορήγηση συμβατικής αμοτερικίνης Β ή λιπιδικών συμπλεγμάτων αμοτερικίνης Β.

Οι πιο κάτω ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αποδοθεί στο AmBisome με βάση δεδομένα από κλινικές μελέτες και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Η συχνότητα έχει υπολογισθεί βάση της ανάλυσης από δειγματικές κλινικές μελέτες σε 688 ασθενείς που ελάμβαναν AmBisome. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν ταυτοποιηθεί με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία είναι άγνωστη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν κατηγοριοποιηθεί σύμφωνα με τη κατηγορία/οργανικό σύστημα χρησιμοποιώντας το MedDRA και τη συχνότητα.

Οι συχνότητες ορίζονται ως ακολούθως:

Πολύ συχνές	≥ 10%
Συχνές	≥ 1% και < 10%
Λιγότερο συχνές	≥ 0.1% και < 1%
Σπάνιες	≥ 0.01% και < 0.1%
Πολύ σπάνιες	< 0.01%

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΛΕΜΦΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Λιγότερο συχνές: θρομβοπενία

Μη γνωστές: αναιμία

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Λιγότερο συχνές: αναφυλακτοειδής αντίδραση

Μη γνωστές: αναφυλακτικές αντιδράσεις, υπερευαισθησία

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΚΑΙ ΤΗΣ ΘΡΕΨΗΣ

Πολύ συχνές: υποκαλαιμία

Συχνές: υπονατρίαιμία, υπασβεστιαίμία, υπεργλυκαιμία, υπομαγνησιαίμία

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Συχνές: κεφαλαλγία

Λιγότερο συχνές: σπασμοί

ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Συχνές: ταχυκαρδία

Μη γνωστές: καρδιακή ανακοπή, αρρυθμία

ΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Συχνές: υπόταση, αγγειοδιαστολή, έξαψη

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ, ΤΟΥ ΘΩΡΑΚΑ ΚΑΙ ΤΟΥ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ

Συχνές: δύσπνοια

Λιγότερο συχνές: βρογχόσπασμος

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Πολύ συχνές: ναυτία, έμετος

Συχνές: διάρροια, κοιλιακό άλγος

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

Συχνές: μη φυσιολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, υπερχολερυθριναιμία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΡΙΟΥ ΙΣΤΟΥ

Συχνές: εξάνθημα

Μη γνωστές: αγγειονευρωτικό οίδημα

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΝΔΕΤΙΚΟΥ ΙΣΤΟΥ

Συχνές: οσφυαλγία

Μη γνωστές: ραβδομύλωση (σχετιζόμενη με υποκαλαιμία)

ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΟΔΟΥ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Πολύ συχνές: ρίγη, πυρεξία

Συχνές: θωρακικό άλγος

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΝΕΦΡΩΝ ΚΑΙ ΤΟΥ ΟΥΡΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Συχνές: αυξημένη κρεατινίνη, αυξημένη ουρία αίματος

Μη γνωστές: νεφρική ανεπάρκεια, νεφρική δυσλειτουργία

Παρεμβολή σε Χημικό Προσδιορισμό Φωσφόρου:

Μπορεί να παρουσιαστεί ψευδής άνοδος των επιπέδων των φωσφορικών ορού, όταν δείγματα από ασθενείς που λαμβάνουν AmBisome αναλύονται με τη δοκιμασία PHOSm (π.χ. που χρησιμοποιείται σε αναλυτές Beckman Coulter analyzers, συμπεριλαμβανομένου του Synchron LX20). Η δοκιμή αυτή αποσκοπεί στον ποσοτικό προσδιορισμό του ανόργανου φωσφόρου στον ανθρώπινο ορό, στο πλάσμα ή σε δείγματα ούρων.

4.9 Υπερδοσολογία

Η τοξικότητα του AmBisome λόγω υπερδοσολογίας δεν έχει καθορισθεί. Εάν συμβεί λήψη υπερβολικής δόσης, διακόπτεται αμέσως η χορήγηση. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στον κλινικό έλεγχο όπως νεφρική και ηπατική λειτουργία, ηλεκτρολύτες ορού και αιματολογική κατάσταση. Η αιμοδιύλιση ή η περιτοναϊκή διύλιση δεν φαίνονται να επηρεάζουν την αποβολή του AmBisome.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιμυκητιασικά για συστηματική χρήση, αντιβιοτικά, κωδικός ATC: J02AA01

Η αμφοτερικίνη Β είναι ένα πολυενικό αντιμυκητιασικό αντιβιοτικό που παράγεται από τον *Streptomyces nodosus*. Τα λιποσώματα είναι κλειστά, σφαιρικά κυστίδια που σχηματίζονται από διάφορες αμφιφιλικές ουσίες όπως τα φωσφολιπίδια. Τα φωσφολιπίδια διατάσσονται σε μεμβρανώδεις διπλοστοιβάδες όταν εκτίθενται σε υδατικά διαλύματα. Το λιπόφιλο ήμισυ της

αμφοτερικίνης Β επιτρέπει στο φάρμακο να ενσωματωθεί παρεμβαλλόμενο στη λιποειδή διπλοστοιβάδα των λιποσωμάτων.

Η αμφοτερικίνη Β έχει μυκητοστατική ή μυκητοκτόνο δράση ανάλογα με την συγκέντρωση που επιτυγχάνεται στα υγρά του σώματος και την ευαισθησία του μύκητα. Το φάρμακο πιθανώς, δρα δια δεσμεύσεως με τις στερόλες που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη του μύκητα, με επακόλουθο την μεταβολή της διαβατότητας της μεμβράνης που επιτρέπει την διαρροή διαφόρων μικρών μορίων. Οι κυτταρικές μεμβράνες των θηλαστικών περιέχουν επίσης στερόλες και πιστεύεται ότι η βλάβη στα ανθρώπινα κύτταρα και στα κύτταρα των μυκήτων που προκαλείται από την αμφοτερικίνη Β μπορεί να προκαλούνται από τον ίδιο μηχανισμό.

Μικροβιολογία: Η αμφοτερικίνη Β το αντιμυκητιασικό συστατικό του AmBisome εμφανίζει υψηλή in vitro δραστηριότητα έναντι πολλών ειδών μυκήτων. Τα περισσότερα στελέχη των *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenkii*, *Mucor mucedo* & *Aspergillus fumigatus*, αναστέλλονται σε συγκεντρώσεις αμφοτερικίνης Β που κυμαίνονται από 0.03 μέχρι 1.0 µg/mL in vitro. Η αμφοτερικίνη Β δεν είναι αποτελεσματική εναντίον βακτηριδίων, ρικετσιών και ιών.

Το AmBisome έχει αποδειχθεί αποτελεσματικό σε πειραματόζωα με σπλαχνική λεισημάνιαση (που προκαλείται από *Leishmania infantum* και *Leishmania donovani*). Σε ποντίκια μολυσμένα με *Leishmania infantum* και θεραπεία με AmBisome 3 mg/kg για 3-7 δόσεις, όλα τα δοσολογικά σχήματα με AmBisome θεράπευσαν τα ποντίκια γρηγορότερα από το sodium stibogluconate και δεν παρατηρήθηκε τοξικότητα. Σε ποντίκια μολυσμένα με *Leishmania donovani* το AmBisome ήταν 5 φορές πιο αποτελεσματικό και 25 φορές λιγότερο τοξικό από την αμφοτερικίνη Β.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Το φαρμακοκινητικό προφίλ του AmBisome, βασιζόμενο στις συνολικές συγκεντρώσεις αμφοτερικίνης Β στο πλάσμα, καθορίστηκε σε καρκινοπαθείς ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών, οι οποίοι έλαβαν μιας ώρας έγχυση AmBisome 1.0 έως 7.5 mg/kg ημερησίως για 3 έως 20 ημέρες. Το AmBisome έχει ένα σημαντικά διαφορετικό προφίλ από αυτό που αναφέρεται στη βιβλιογραφία για τη συμβατική αμφοτερικίνη Β, με υψηλότερες συγκεντρώσεις αμφοτερικίνης Β στο πλάσμα (C_{max}) και αυξημένη έκθεση (AUC_{0-24}) μετά από χορήγηση AmBisome σε σχέση με τη συμβατική αμφοτερικίνη Β. Μετά από την πρώτη και τελευταία δόση, τα φαρμακοκινητικά στοιχεία του AmBisome (μέση τιμή ± κανονική απόκλιση) κυμαίνονται ως ακολούθως:

C_{max}	7.3 µg/mL (±3.8) έως 83.7 µg/mL (±43.0)
$T_{1/2}$	6.3 hr (± 2.0) έως 10.7 hr (±6.4)
AUC_{0-24}	27 µg.hr/mL (±14) έως 555 µg.hr/mL (±311)
Κάθαρση (Cl)	11 mL/hr/kg (±6) έως 51 mL/hr/kg (±44)
Όγκος διανομής (V_{ss})	0.10 L/kg (± 0.07) έως 0.44 L/kg (±0.27)

Οι ελάχιστες και μέγιστες τιμές φαρμακοκινητικής δεν προέρχονται απαραίτητα από τις χαμηλότερες και υψηλότερες δοσολογίες. Μετά την χορήγηση AmBisome, η σταθερή κατάσταση επιτυγχάνεται γρήγορα (γενικώς μέσα στις 4 ημέρες δόσης). Η φαρμακοκινητική του AmBisome μετά την πρώτη δόση φαίνεται να είναι μη γραμμική έτσι ώστε οι συγκεντρώσεις του AmBisome στον ορό να είναι μεγαλύτερες από αναλογικές με την αυξανόμενη δόση. Αυτή η μη αναλογική δοσολογική απάντηση πιστεύεται πως οφείλεται στον κορεσμό της δικτυοενδοθηλιακής κάθαρσης του AmBisome. Δεν σημειώθηκε καμία σημαντική συσσώρευση φαρμάκου μετά από χορήγηση 1 έως 7.5 mg/kg ημερησίως. Ο όγκος διανομής την πρώτη ημέρα και στην σταθερή κατάσταση δηλώνει πως υπάρχει μια εκτενή ιστολογική διανομή του AmBisome. Μετά από επανειλημμένη χορήγηση AmBisome, ο τελικός χρόνος ημιζωής ($T_{1/2}$) της αποβολής του AmBisome είναι περίπου 7 ώρες. Η απέκκριση του AmBisome δεν έχει μελετηθεί. Οι μεταβολικοί οδοί της αμφοτερικίνης Β και του AmBisome δεν είναι γνωστοί. Λόγω του μεγέθους των λιποσωμάτων, δεν υπάρχει εσπειραμένη διήθηση και νεφρική

απέκκριση του AmBisome, έτσι αποφεύγεται η αλληλεπίδραση της αμφοτερικίνης Β με τα κύτταρα των περιφερικών σωληναρίων και μειώνει το δυναμικό νεφροτοξικότητας που έχει παρατηρηθεί με τη συμβατική αμφοτερικίνη Β.

Νεφρική Ανεπάρκεια

Η επίδραση της νεφρικής ανεπάρκειας στη φαρμακοκινητική του AmBisome δεν έχει επισήμως μελετηθεί. Τα δεδομένα δείχνουν πως δεν απαιτείται κάποια δοσολογική προσαρμογή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση ή σε διαδικασίες διήθησης, ωστόσο πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση AmBisome κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε υποχρόνιες μελέτες τοξικότητας σε σκύλους (1 μήνας) κουνέλια (1 μήνας) και επίμυες (3 μήνες) σε δόσεις ίσες ή, για μερικά είδη, μικρότερες των κλινικά θεραπευτικών δόσεων 1 ως 3 mg/kg/ημέρα, τα όργανα-στόχοι για την τοξικότητα του AmBisome ήταν το ήπαρ και τα νεφρά, και τα δύο γνωστά όργανα-στόχοι τοξικότητας από την αμφοτερικίνη Β.

Το AmBisome δεν βρέθηκε να είναι μεταλλαξιγόνο σε συστήματα βακτηρίων και θηλαστικών.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με AmBisome.

Καμία ανεπιθύμητη επίδραση δεν παρατηρήθηκε στην αναπαραγωγική λειτουργία αρσενικών ή θηλυκών επιμύων.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας,
χοληστερόλη,
διστεαρουλοφωσφατιδυλογλυκερόλη,
α-τοκοφερόλη,
σακχαρόζη,
εξαενυδροηλεκτρικό δινάτριο,
υδροξείδιο του νατρίου,
υδροχλωρικό οξύ

6.2 Ασυμβατότητες

Το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα πλην αυτών που αναφέρονται στην ενότητα 6.6.

Το AmBisome δεν είναι συμβατό με αλατούχα διαλύματα και δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φάρμακα ή ηλεκτρολύτες.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

Χρόνος ζωής μετά την ανασύσταση

Το AmBisome είναι στείρο λυοφιλοποιημένο υλικό μίας δόσης χωρίς συντηρητικά. Επομένως, από μικροβιολογικής πλευράς, όταν ανασυσταθεί, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, ο χρόνος και οι συνθήκες φύλαξης εναπόκεινται στην ευθύνη του χρήστη και δεν θα πρέπει φυσιολογικά να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2-8 °C, εκτός εάν η ανασύσταση έγινε σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες.

Όταν η ανασύσταση και αραιώση γίνονται σε ελεγχόμενες και τεκμηριωμένα άσηπτες συνθήκες, τα πιο κάτω μπορούν να εφαρμοστούν για τον καθορισμό των περιόδων χρήσης.

Ανασυσταμένο AmBisome κόνις για διάλυμα προς έγχυση:

Έχουν δειχθεί η χημική και η φυσική σταθερότητα για τη φύλαξη, διατήρηση όπως πιο κάτω:

Γυάλινα φιαλίδια: 24 ώρες στους 25 ± 2 °C εκτεθειμένα σε φυσικό φως.

Γυάλινα φιαλίδια: Έως 7 ημέρες στους 2-8 °C.

Σύριγγες πολυπροπυλενίου: Έως 7 ημέρες στους 2-8 °C.

Μην καταψύχετε.

Συμπύκνωμα μετά την αραιώση με διαλύματα Δεξτρόζης:

Έχουν δειχθεί η χημική και η φυσική σταθερότητα για τις ακόλουθες συνθήκες φύλαξης με τη χρήση σάκων έγχυσης Viaflex® ή Intravia® ως μέσων αραιώσης:

Διαλύτης	Αραιώση	Συγκέντρωση Αμφοτερικίνης B mg/mL	Μέγιστη Διάρκεια Φύλαξης στους 2-8°C	Μέγιστη Διάρκεια Φύλαξης / Διατήρησης στους 25±2°C
5 % Δεξτρόζη	1:2	2.0	7 ημέρες	48 ώρες
	1:8	0.5	7 ημέρες	48 ώρες
	1:20	0.2	4 ημέρες	24 ώρες
10% Δεξτρόζη	1:2	2.0	48 ώρες	72 ώρες
20% Δεξτρόζη	1:2	2.0	48 ώρες	72 ώρες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

AmBisome κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Μην φυλάσσετε σε θερμοκρασία άνω των 25 οC.

Μην καταψύχετε.

Τα μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΟΝΤΑΙ για μελλοντική χρήση σε ασθενή.

Για τις συνθήκες φύλαξης του ανασυσταμένου φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε ενότητα 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το AmBisome φέρεται σε τύπου I γυάλινα φιαλίδια αποστειρωμένα. Το πόμα αποτελείται από west 4416/50 γκρι ελαστικό βουτύλιο και επισφράγιση δακτυλίων αλουμινίου προσαρμοσμένων με κινητό πλαστικό καπάκι. Τα φιαλίδια είναι συσκευασμένα σε χαρτόκουτα των 10 φιαλιδίων έκαστο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης < και άλλος χειρισμός >

ΔΙΑΒΑΣΤΕ ΠΡΟΣΕΚΤΙΚΑ ΤΙΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΑΥΤΕΣ ΠΡΙΝ ΑΡΧΙΣΕΤΕ ΤΗΝ ΑΝΑΣΥΣΤΑΣΗ

Κατά τη διάρκεια θεραπείας με AmBisome, αυτό ΔΕΝ μπορεί να υποκαθίσταται από άλλα προϊόντα αμφοτερικίνης.

Το AmBisome πρέπει να ανασυστήνεται με αποστειρωμένο ενέσιμο νερό (που δεν περιέχει βακτηριοστατικές ουσίες) και διαλύεται μόνο σε διάλυμα 5% ενέσιμης δεξτρόζης.

Η χρήση οποιουδήποτε άλλου διαλύματος εκτός από εκείνα που συνιστώνται ή η ύπαρξη βακτηριοστατικού παράγοντα (π.χ. βενζυλικής αλκοόλης) στο διάλυμα μπορεί να προκαλέσουν την καθίζηση του AmBisome.

Το AmBisome ΔΕΝ είναι συμβατό με αλατούχα διαλύματα και δεν πρέπει να ανασυστήνεται ή να διαλύεται με αλατούχα διαλύματα ή να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας συσκευής, η οποία θα πρέπει να ξεπλένεται με διάλυμα ενέσιμης δεξτρόζης (5%, 10% ή 20%) πριν από την έγχυση του AmBisome. Στην περίπτωση που αυτό δεν είναι εφικτό, το AmBisome θα πρέπει να χορηγείται μέσω ιδιαίτερης συσκευής.

Μην αναμειγνύετε το AmBisome με άλλα φάρμακα ή ηλεκτρολύτες.

Όλοι οι χειρισμοί του φαρμάκου αυτού θα πρέπει να εκτελούνται κάτω από αυστηρά άσηπτες συνθήκες, καθ' όσον στο AmBisome και στους διαλύτες που χρησιμοποιούνται για την αραίωση του δεν υπάρχει συντηρητική ή βακτηριοστατική ουσία..

Τα φιαλίδια του AmBisome, που περιέχουν 50 mg αμφοτερικίνης Β ετοιμάζονται ως ακολούθως:

1. Προσθέσετε 12 ml αποστειρωμένο ενέσιμο νερό σε κάθε φιαλίδιο AmBisome, ώστε να επιτευχθεί παρασκεύασμα που περιέχει αμφοτερικίνη Β 4 mg/ml.
2. ΑΝΑΚΙΝΗΣΤΕ ΑΜΕΣΩΣ ΔΥΝΑΤΑ ΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΑ μετά την προσθήκη του νερού, τουλάχιστον για 30 δευτερόλεπτα ώστε να επιτευχθεί πλήρης διασπορά του AmBisome. Μετά την ανασύσταση με αποστειρωμένο ενέσιμο νερό, το συμπύκνωμα είναι ένα ημιδιαφανές, κίτρινο διάλυμα. Επιθεωρείστε οπτικά το φιαλίδιο για διακριτά σωματίδια και συνεχίστε την ανακίνηση μέχρι να επιτευχθεί πλήρης διασπορά.
3. Υπολογίσετε την ποσότητα του ανασυσταθέντος (4 mg/ml) AmBisome που θα αραιωθεί περαιτέρω (βλ. Πίνακα παρακάτω).
4. Το διάλυμα έγχυσης που παρέχεται από την ανασύσταση του AmBisome με ένα (1) έως δεκαεννέα (19) μέρη αντίστοιχα με όγκο διαλύματος ενέσιμης δεξτρόζης (5%, 10% ή 20%), ώστε να προκύψει τελική συγκέντρωση με εύρος από 2.00 mg μέχρι 0.20 mg Αμφοτερικίνης Β ανά ml ως AmBisome(βλ. Πίνακα παρακάτω).
5. Αναρροφάται ο υπολογισθείς όγκος του ανασυσταθέντος AmBisome με αποστειρωμένη σύριγγα. Χρησιμοποιώντας το φίλτρο των 5 micron που συνοδεύει το προϊόν ενσταλάξατε το διάλυμα του AmBisome σε αποστειρωμένο περιέκτη που περιέχει τη σωστή ποσότητα ενέσιμης δεξτρόζης (5%, 10% ή 20%),.

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί φίλτρο μεμβράνης εν σειρά στη συσκευή, για την ενδοφλέβια έγχυση του AmBisome. Ωστόσο, η μέση διάμετρος των πόρων του φίλτρου δεν θα πρέπει να είναι μικρότερη από 1.0 micron.

Παράδειγμα παρασκευής διαλύματος AmBisome για έγχυση σε δόση 3mg/kg/ημέρα σε διάλυμα ενέσιμης δεξτρόζης 5%.

Βάρος (kg)	Αριθμός φιαλιδίων	Ποσότητα του AmBisome (mg) που πρέπει να ανασυρθεί για περαιτέρω αραίωση	Όγκος ανασυσταθέντος AmBisome (ml)*	Για την προετοιμασία συγκέντρωσης της τάξης των 0.2mg/ml (1:19 διάλυση)		Για την προετοιμασία συγκέντρωσης της τάξης των 2.0mg/ml (1:2 διάλυση)	
				Όγκος απαιτούμενου διαλύματος δεξτρόζης 5% (ml)	Συνολικός όγκος (ml; AmBisome συν 5% δεξτρόξης)	Όγκος απαιτούμενου διαλύματος δεξτρόζης 5% (ml)	Συνολικός όγκος (ml; AmBisome συν 5% δεξτρόξης)
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

* Κάθε φιαλίδιο AmBisome (50mg) ανασυστήνεται με 12ml Ενέσιμου νερού για να παρέχει συγκέντρωση 4mg/ml Αμφοτερικίνης Β.

Μη χρησιμοποιείτε τα μερικώς χρησιμοποιημένα φιαλίδια για χρήση σε μελλοντικούς ασθενείς.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

GILEAD SCIENCES ΕΛΛΑΣ Μ.ΕΠΕ,
Ριζούντος 2 & Θράκης,
167 77 Ελληνικό

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

42746/16-6-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

21-5-1993 / 13-10-2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

16-06-2011

<11. ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΑ>

<12. ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΩΝ>

<Κάθε αχρησιμοποιητό προϊόν ή άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.>

<Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα {του Κράτους Μέλους/Εθνικού Οργανισμού}>