

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FUNGIZONE intravenöz enjektabl flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Amfoterisin B 50 mg

Her bir flakon %5 fazla ile 52,5 mg amfoterisin aktivitesine eşdeğerde 61,765 mg* amfoterisin B içerir.

*850 mcg/mL potens üzerinden hesaplanmıştır.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

IV infüzyon çözeltisi

Her bir flakonda non-projenik, liyofilize topraklar halindedir. Enjeksiyonluk steril su ile çözündürüldükten sonra koloidal çözelti oluşur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

FUNGIZONE progresif ve yaşamı tehdit etme potansiyeli taşıyan fungal enfeksiyonların tedavisinde endikedir. Bu güçlü ilaç, invazif olmayan fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılmamalıdır.

FUNGIZONE spesifik olarak aşağıda belirtilen cinslerin duyarlı türlerinin neden olduğu yaşamı tehdit etme potansiyeline sahip fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılır; *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, mucormycoses ajanları *Absidia*, *Mucor* ve *Rhizopus*'un duyarlı türleri ve *Conidiobolus*, *Basidiobolus* ve *Sporothrix*'in ilgili duyarlı türleri dahil.

FUNGIZONE, uygun antibakteriyel tedaviye cevap vermeyen inatçı febril immün bozukluğu olan hastalara uygulanabilir.

Bu ilaç, Amerikan mukokutanöz leishmaniasis tedavisinde yararlı olabilir, ancak bu hastalığın primer tedavisinde tercih edilen ilaç değildir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

İntravenöz infüzyon için önerilen konsantrasyon 0.1 mg/mL (1 mg/10 mL)'dir.

Amfoterisin B'ye karşı tolerans bireysel olarak değiştiğinden, doz bireysel olarak hastanın spesifik gereksinimlerine göre ayarlanmalıdır (örn. enfeksiyon yeri ve şiddeti, etyolojik ajan

v.b.). Genellikle tedaviye, vücut ağırlığına göre hesaplanan ve 2 ila 6 saatte verilen 0.25 mg/kg/gün dozuyla başlanır. Her ne kadar güvenilir bir intolerans belirleyicisi olduğu kesin olmasa da, başlangıç test dozunun (20 mL % 5 dektröz çözeltisinde 1 mg) 20-30 dakika içinde intravenöz olarak uygulanması tercih edilebilir. Bu uygulamada, 2-4 saat süreyle yarım saatte bir hastanın ateşi, nabızı, solunumu ve kan basıncı kaydedilmelidir. Hızla ilerleyen ağır bir fungal enfeksiyonu olan, kardiyopulmoner fonksiyonu iyi durumda bulunan ve test dozuna şiddetli bir reaksiyon vermeyen vakalarda, bunu takiben 2-6 saatlik süreyle intravenöz olarak 0.3 mg/kg amfoterisin B uygulanabilir. Kardiyopulmoner bozukluğu olan veya test dozuna aşırı bir reaksiyon gösteren hastalarda, ikinci dozun daha az olması (örn. 5-10 mg) önerilir. Doz daha sonra kademeli olarak günde 5-10 mg miktarlarda yükseltilerek günlük 0,5-1 mg/kg final doza ulaşılır. Halen mevcut veriler, total doz gereksinimlerini ve spesifik mikozların (örn. mukormikoz) eradikasyonu için gereken tedavi süresini belirlenmek için yeterli değildir. Optimal doz bilinmemektedir. Total günlük doz daha az duyarlı patojenlerin neden olduğu ciddi enfeksiyonlarda günde 1 mg/kg'a veya iki günde bir 1.5 mg/kg'a kadar yükseltilebilir.

DİKKAT: Hiçbir koşulda, total günlük doz 1.5 mg/kg'ı aşmamalıdır. Amfoterisin B doz aşımı potansiyel fatal kardiyak veya kardiyorespiratuar arrest ile sonuçlanabilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.9).

Kandidiyaz: Yayılmış ve/veya derine yerleşmiş *Kandida* enfeksiyonlarında, normal FUNGIZONE dozu dört hafta ya da daha uzun süreyle 0.4 ilâ 0.6 mg/kg/gün arasında değişir. İnfeksiyonun şiddetine göre, 1 mg/kg/gün'e kadar dozlarda kullanılabilir. Belirgin klinik iyileşme görülene kadar tedavi verilir ve yetişkinlerde 2 ilâ 4 g'a kadar toplam kümülatif dozların uygulanması gerekebilir. Daha düşük dozlar (0.3 mg/kg/gün) örn., lokal tedaviye dirençli *Kandida* özofajiti gibi özel durumlarda ya da amfoterisin B diğer antifungal ajanlarla kombine kullanıldığı zaman verilebilir.

Kriptokokoz: Non-immunosupresif hastalarda FUNGIZONE ile *kriptokokoz* tedavisinde haftalık kültürler bir ay boyunca negatif çıkana kadar yaklaşık 4-6 hafta süreyle 0.3 mg/kg/gün'lük dozlar gerekebilir. İmmunosupresif hastalarda ya da menenjitli olanlarda, amfoterisin B 6 hafta süreyle diğer antifungal ajanlarla kombine olarak verilebilir. Hastalığı şiddetli olan ya da tek başına amfoterisin B alan hastalarda günlük amfoterisin B dozlarının artırılması gerekebilir.

Kriptokokal menenjitli ve kazanılmış immün yetersizliği sendromu (AIDS) olan hastalarda, daha yüksek dozların (0.7-0.8 mg/kg/gün) uygulanması gerekebilir ve tedavi süreleri 12 haftaya kadar uzayabilir. Standart tedavi küründen sonra kültürleri negatif çıkan AIDS hastalarında kronik supresif tedavi, örn., haftada 1 mg/kg, düşünülebilir.

Koksidiyomikoz: Tedavi gerektiren primer koksidiyomikoz da, 1 ilâ maksimum 1.5 mg/kg/gün dozlarında FUNGIZONE verilerek enfeksiyonun ciddiyetine ve yerine göre yetişkinlerde 0.5 ilâ 2.5 g toplam kümülatif dozlara ulaşılır. Koksidiyodal menenjitte, standart referans kitaplarda tanımlanan sistemik ve intratekal uygulama gerekebilir.

Blastomikoz: Ciddi blastomikoz hastalarında, 0.3 ilâ 1 mg/kg/gün dozlarında FUNGIZONE uygulanarak yetişkinlerde 1.5 ilâ 2.5 g toplam kümülatif doza ulaşılması önerilir.

Histoplazmoz: Kronik pulmoner ya da yayılmış histoplazmoz tedavisinde, 0.5 ilâ 1 mg/kg/gün dozları uygulanarak yetişkinlerde 2 ilâ 2.5 g toplam kümülatif doza ulaşılması önerilir.

Aspergilloz: Aspergilloz intravenöz amfoterisin B ile 11 aya kadar bir sürede tedavi edilebilir. Ciddi enfeksiyonlarda (örn., pnömoni ya da fungemi) günlük 0.5 ilâ 1 mg/kg ya da daha yüksek dozlar ve yetişkinlerde 2 ilâ 4 g'lık kümülatif dozlar gerekebilir. Derine yerleşmiş mikoz tedavisi 6 ilâ 12 hafta süreyle ya da daha uzun sürebilir.

Rinoserebral mukormikoz: Bu fulminan hastalık genellikle diabetik ketoasidoz ile bağlantılı olarak ortaya çıkar. Amfoterisin B tedavisinin başarılı olması için diabetik kontrolün hızla düzeltilmesi şarttır. Rino-serebral mukormikoz genellikle hızlı bir fatal seyir izlediği için, bu hastalığın tedavisi daha ağrısız mikozlarda olduğundan daha agresif olmalıdır ve amfoterisin B dozları tipik olarak günde 0.7 ilâ 1.5 mg/kg arasındadır.

Uygulama şekli:

FUNGIZONE, 2-6 saatlik bir süre içinde, intravenöz tedavi önlemlerine dikkat edilerek, *yavaş* intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır (Uygulama öncesinde FUNGIZONE'un hazırlanmasına ilişkin talimatlar için bkz. bölüm 6.6).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

Pediyatrik popülasyon: Amfoterisin B'nin pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği, uygun kontrollü araştırmalarla saptanmamıştır (bkz: bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon: FUNGIZONE'un 65 yaşın üzerindeki hastalarda kullanımı araştırılmamıştır.

4.3 Kontrendikasyonlar

FUNGIZONE, doktor kararıyla, tedavi gerektiren durumun yaşamı tehdit ettiği ve sadece bu tedaviye cevap vereceği düşünülen durumlar hariç, amfoterisin B veya ilacın diğer bileşenlerine karşı alerjisi olanlarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu ilaç esas olarak progresif ve yaşamı tehdit etme potansiyeli olan fungal enfeksiyonların tedavisinde uygulanmalıdır. Her vakada bu ilacın olası yaşam-kurtarıcı etkisi, istenmeyen ve tehlikeli yan etkileriyle karşılaştırılarak değerlendirme yapılmalıdır.

Amfoterisin B, sadece intravenöz olarak ve medikal eğitimi olan personelin yakın klinik gözlemi altında uygulanmalıdır. Progresif ve yaşamı tehdit etme potansiyeli olan duyarlı organizmaların neden olduğu fungal enfeksiyonlu hastaların tedavisi için kullanılmalıdır (bkz: bölüm 4.1).

FUNGIZONE doz aşımı potansiyel fatal kardiyak veya kardiyorespiratuar arrest ile sonuçlanabileceğinden; **özellikle ön uygulamada 1,5 mg/kg'ı aşan dozlarda reçete edildiği takdirde ürünün isminin ve dozunun reçeteye doğru yazıldığından emin olunuz (bkz: bölüm 4.2 ve bölüm 4.9).**

Amfoterisin B intravenöz yoldan verildiğinde titremeler, ateş, anoreksi, bulantı, kusma, baş ağrısı, miyalji, artralji ve hipotansiyon dahil akut reaksiyonlar sık görülür.

Hızlı intravenöz infüzyon (1 saatten daha kısa sürede), özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda hiperkalemi ve aritmilerle bağlantılı olduğundan tercih edilmemelidir (bkz: bölüm 4.2).

Total vücut radyasyonu alan hastalarda amfoterisin B kullanımını takiben lökoensefalopati rapor edilmiştir.

Renal fonksiyon amfoterisin B tedavisi sırasında sık sık gözlenmelidir (*bkz; bölüm 4.8*). Karaciğer fonksiyonunun, serum elektrolitlerinin (özellikle magnezyum ve potasyum) ve kan sayımlarının da düzenli olarak gözlenmesi önerilir. Laboratuvar test sonuçları daha sonraki doz ayarlamaları için bir rehber olmalıdır.

İlaça 7 günden daha uzun bir ara verildiği takdirde, tedaviye en düşük doz düzeyi ile, örn. 0.25 mg/kg dozu ile tekrar başlanmalı ve *Pozoloji ve uygulama şekli* bölümünde belirtildiği şekilde kademeli olarak artırılmalıdır.

Pediyatrik kullanım

Amfoterisin B'nin pediyatrik hastalarda güvenliliği ve etkililiği, uygun kontrollü araştırmalarla saptanmamıştır. Pediyatrik hastalarda görülen sistemik fungal enfeksiyonlar, olağan dışı yan etkiler görülmeksizin başarıyla tedavi edilmiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Aşağıda belirtilen ilaçlar, birlikte uygulanmaları halinde, amfoterisin B ile etkileşebilirler.

- Diğer nefrotoksik ilaçlar (örn; sisplatin, pentamidin, aminoglikozidler ve siklosporin) renal toksisite potansiyelini artırabilir, bu nedenle eşzamanlı olarak çok büyük bir dikkatle kullanılmalıdır.
- Lökosit transfüzyonları. Bütün çalışmalarda gözlenmemekle birlikte, lökosit transfüzyonları sırasında ya da bundan kısa bir süre sonra amfoterisin B verilen hastalarda akut pulmoner reaksiyonlar gözlenmiştir; bu yüzden, bu infüzyonları mümkün olduğu kadar ayırmak ve pulmoner fonksiyonun izlenmesi önerilir.
- Etkileri ya da toksisiteleri hipokalemi ile yükselebilen ajanlar (örn; dijital glikozidler, iskelet-kas gevşeticiler ve antiaritmik ajanlar)
- Kortikosteroidler ve kortikotropin (ACTH) amfoterisin B'nin indüklediği hipokalemiyi güçlendirebilir.
- Flusitosin: Eşzamanlı kullanımı flusitosinin toksisitesini muhtemelen sellüler alımını artırarak ve/veya renal atılımını azaltarak yükseltebilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik Kategorisi: B.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Sınırlı sayıda gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, amfoterisin B'nin gebelik üzerinde ya da fetüsün/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

Gebelik dönemi:

Hayvanlar üzerindeki üreme çalışmalarına dayanılarak insanlardaki tepkiler her zaman öngörülemez olduğundan ve insanlar üzerinde yapılmış yeterli kontrollü çalışmalar bulunmadığından, FUNGIZONE hamilelik sırasında, sadece çok gerekli olduğunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Amfoterisin B'nin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Ancak ilaçların çoğu süte geçebildiğinden emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da FUNGIZONE tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve FUNGIZONE tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Amfoterisin B'nin üreme yeteneği üzerine etkisi araştırılmamıştır (bkz. bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FUNGIZONE'un araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen bir etkisi yoktur. Ancak, bazı kişilerde bulantı veya kusmaya neden olabilir (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle hastalar uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Bazı hastalar, amfoterisin B'nin tam intravenöz dozlarını kolayca tolere edebilirler; ancak hastaların çoğunda, özellikle tedavinin başlangıcında bazı intolerans belirtilerine rastlanmaktadır. Tolerans, aspirin, diğer antipiretikler (örn. parasetamol), antihistaminik veya antiemetik ilaçların kullanılmasıyla artırılabilir. Meperidin (25 ilâ 50 mg IV) bazı hastalarda amfoterisin B tedavisini takiben titremelerin süresini ya da yoğunluğunu ve ateşi azaltmak için kullanılmaktadır.

Adrenal kortikosteroidlerin düşük dozlarının amfoterisin B infüzyonu sırasında ya da hemen öncesinde intravenöz uygulanması febril reaksiyonları azaltmada yardımcı olabilir. Bu tür kortikosteroid tedavisinin dozu ve süresi minimumda tutulmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Heparin ilavesi (infüzyon başına 1000 ünite), enjeksiyon yerinin değiştirilmesi, pediyatrik "scalp-vein" iğne kullanımı ve tedavinin gün aşırı uygulanması tromboflebit insidensini azaltabilir. Ekstravazasyon kimyasal iritasyona neden olabilir.

En sık rastlanan yan etkiler şunlardır:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Normokromik, normositik anemi.

Sinir sistemi hastalıkları: Baş ağrısı.

Gastrointestinal hastalıklar: Anoreksi; bulantı; kusma; diyare; dispepsi; kramplı epigastrik ağrı.

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları: Genel ağrı, kas ve eklem ağrıları dahil.

Böbrek ve idrar hastalıkları: Renal fonksiyonda azalma ve azotemi, serum kreatininde artış, hipokalemi, hipostenüri, renal tübüler asidoz ve nefrokalsinoz dahil olmak üzere renal fonksiyon anomalileri. Bunlar genellikle tedavinin kesilmesi ile düzelir. Ancak, özellikle

yüksek kümülatif miktarlarda (5 g'ın üstünde) amfoterisin B alan hastalarda bazen zarar kalıcı olabilir. Eşzamanlı diüretik tedavi böbrek hastalığı eğilimine neden olurken, buna karşın vücutta sodyum artışı ya da ek sodyum verilmesi nefrotoksisite oluşumunu azaltabilmektedir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Ateş (bazen tedaviye başladıktan sonra 15 ilâ 20 dakika içinde ortaya çıkan titremeler ile beraber); keyifsizlik; kilo kaybı, enjeksiyon yerinde flebit ya da tromboflebit ile ya da tek başına ağrı.

Ayrıca aşağıdaki yan etkiler de bildirilmiştir:

Kan ve lenf sistemi hastalıkları: Agranülositoz; koagülasyon bozuklukları; trombositopeni; lökopeni; eozinofili; lökositoz.

Bağışıklık sistemi hastalıkları: Anaflaktoid ve diğer alerjik reaksiyonlar.

Sinir sistemi hastalıkları: Konvülsiyonlar; işitme kaybı; kulak çınlaması; geçici denge kaybı; bulanık ya da çift görme; periferik nöropati; ensefalopati (*bkz; bölüm 4.4*); diğer nörolojik semptomlar.

Kardiyak hastalıklar: Kardiyak arrest; aritmiler, ventriküler fibrilasyon dahil; kardiyak yetmezlik.

Vasküler hastalıklar: Hipertansiyon, hipotansiyon, şok.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar: Dispne, bronkospazm; non-kardiyak pulmoner ödem; hipersensitivite pnömoniti.

Gastrointestinal hastalıklar: Karaciğer fonksiyon testi anomalileri; sarılık; akut karaciğer yetmezliği; hemorajik gastroenterit; melena.

Deri ve deri altı doku hastalıkları: Özellikle makulopapüler döküntü; pruritus, ciltte ekfoliyasyon, toksik epidermal nekroliz ve pazarlama sonrası gözlemlerde çok ender Stevens-Johnson sendromu raporları alınmıştır.

Böbrek ve idrar hastalıkları: Hipomagnezemi; hiperkalemi; akut böbrek yetmezliği; anüri; oligüri. Pazarlama sonrası gözlemlerde nefrojenik diyabetes insipidus bildirilmiştir.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: Flushing

Klinik ve Pazarlama Sonrası Deneyimde Bildirilen Yan Etkiler

Aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi

Bilinmiyor: Agranülositoz, koagülopati, eozinofili, lökositoz, lökopeni ve trombositopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktoid/anafilaktik tipte reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipomagnezemi

Bilinmiyor: Anoreksi

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Konvülsiyonlar, baş ağrısı, ensefalopati, nörolojik semptomlar ve periferel nöropati

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Görmede bulanıklık, diplopi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor: İşitme kaybı, kulak çınlaması ve denge kaybı

Kardiyak hastalıklar

Bilinmiyor: Ventriküler fibrilasyon, kardiyak arrest ve kardiyak yetmezlik dahil aritmiler

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipotansiyon

Bilinmiyor: Hipertansiyon, şok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Dispne

Bilinmiyor: Alerjik alveolit, bronkospazm, non-kardiyojenik pulmoner ödem

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Bilinmiyor: Dispepsi, hemorajik gastroenterit, karın ağrısı, diyare, melena

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyonu

Bilinmiyor: Akut karaciğer yetmezliği, sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Bilinmiyor: Makülopapular döküntü, pruritus, ciltte ekfoliyasyon, toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Bilinmiyor: Artralji, miyalji

Böbrek ve idrar hastalıkları

Çok yaygın: Azotemi, hipostenüri, renal tübüler asidoz, nefrokalsinoz dahil böbrek fonksiyon test anomalilikleri

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği, anüri, nefrojenik diabetes insipidus, oligüri ve renal bozukluk

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Titreme, ateş

Yaygın olmayan: Flushing

Bilinmiyor: Ağrı, kırıklık, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları (filebit ve trombofilebit ile veya değil)

Araştırmalar

Çok yaygın: Hipokalemi, kan kreatinininde artış

Bilinmiyor: Hiperkalemi, kiloda azalma

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Amfoterisin B doz aşımı, potansiyel fatal kardiyak veya kardiyorespiratuar arrest ile sonuçlanabilir. Aşırı dozdan şüpheleniliyorsa, tedaviyi kesiniz ve hastanın klinik durumunu (örn; kardiyorespiratuar, renal ve karaciğer fonksiyonu, hematolojik durum, serum elektrolitleri) gözleyiniz ve gereken şekilde destekleyici tedavi uygulayınız. Amfoterisin B, hemodiyalizle uzaklaştırılmaz. Tedaviye yeniden başlanmadan önce hastanın durumu stabilize edilmelidir (elektrolit eksikliklerinin düzeltilmesi dahil).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Sistemik kullanılan antimikotikler

ATC kodu: J02AA01

Etki mekanizması:

Amfoterisin B, vücut sıvılarından elde edilen konsantrasyonlara ve fungus duyarlılığına bağlı olarak fungistatik veya fungisidal etki göstermektedir. Bu ilaç, fungus hücrelerinin membranlarında bulunan sterollere bağlanarak membran permeabilitesini değiştirir ve hücre içindeki oluşumların hücre dışına sızmasına neden olur. Memeli hücrelerinin membranlarında da steroller bulunmaktadır ve insan hücreleri ile fungus hücrelerinde meydana gelen zararın ortak mekanizmalara bağlı olduğu öne sürülmüştür.

Mikrobiyoloji:

Amfoterisin B, birçok fungus türüne karşı yüksek düzeyde *in vitro* aktivite göstermektedir. *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida* türleri, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* ve *Aspergillus fumigatus*, *in vitro* olarak 0,03-1,0 mcg/mL amfoterisin B konsantrasyonlarında inhibe olmaktadır. Amfoterisin B'nin bakteri, riketsiya ve virüsler üzerinde etkisi yoktur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Yaklaşık 0,5 mg/kg/gün'lük dozun tekrarlamalı uygulanması ile yetişkinlerde ortalama pik plazma konsantrasyonları 0,5-2 mcg/mL arasında olmuştur. Plazma konsantrasyonları, başlangıçtaki hızlı düşmeyi takiben, yaklaşık 0,5 mcg/mL düzeyinde plato oluşturur.

Dağılım:

Dolaşımda bulunan amfoterisin B'nin büyük bir kısmı (> %90) plazma proteinlerine bağlanır. Diyalizle ekskresyonu düşüktür. Enflamasyonlu plevra, periton, sinoviyal ve aköz sıvıda plazma konsantrasyonlarının üçte ikisi kadar amfoterisin B saptanmıştır. Serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonları, nadiren plazma konsantrasyonlarının % 2,5'ini aşar ve tesbit edilemeyecek orandadır. Vitreus sıvısı ve normal amnion sıvısına az miktarlarda amfoterisin B geçer. Her ne kadar amfoterisin B'nin doku dağılımının bütün detayları bilinmiyorsa da en önemli depo organı karaciğer gibi görünmektedir.

Biyotransformasyon:

Başlangıçtaki 24 saatlik plazma yarı ömrünü takiben, eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 15 gündür.

Eliminasyon:

Amfoterisin B, böbrekler tarafından çok yavaş olarak atılır ve uygulanan dozun sadece %2-5'i biyolojik olarak aktif formda atılır. Tedavinin sonlandırılmasını takiben ilacın yavaş kaybolmasına bağlı olarak 3-4 hafta süreyle idrarda ilaç tespit edilebilmektedir.

Safra ile atılım önemli bir eliminasyon yolu olabilir. Olası metabolik yollarla ilgili ayrıntılar bilinmemektedir. Kan düzeyleri böbrek ve karaciğer hastalıklarından etkilenmez.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Karsinojeniz, Mutajenez ve Fertilite Yetersizliği

Karsinojenik potansiyelini değerlendirmek için hayvanlarda uzun süreli çalışmalar yapılmamıştır. Ayrıca mutajenisitesini belirlemek için çalışma yapılmadığı gibi, bu ilacın erkeklerde ya da kadınlarda fertilitayı etkileyip etkilemediği de araştırılmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Dezoksikolik Asit

Disodyum fosfat dodekahidrat (susuz)

Monosodyum fosfat dihidrat (susuz)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

30 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

FUNGIZONE, hazırlanmadan önce buzdolabında saklanmalı (2-8°C) ve ışıktan korunmalıdır. Konsantre (10 mL enjeksiyonluk steril su ile hazırlanan 5 mg/mL amfoterisin B), minimum potens ve berraklık kaybı ile karanlıkta ve oda sıcaklığında 24 saat veya buzdolabında ise 1 hafta süreyle saklanabilir. Kullanılmayan ilaç atılmalıdır. İntravenöz infüzyon için hazırlanan

çözeltiler (0,1 mg/mL veya daha az konsantrasyonda amfoterisin B) derhal kullanılmalıdır. Uygulama sırasında ışıktan korunması gerekmez.

İlaç sadece I.V. infüzyon yöntemiyle hastanelerde kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

1 adet renksiz cam flakon ve 10 mL çözücü ampul içeren ambalajlarda.

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

Çözeltinin Hazırlanması:

İlk konsantrasyonu 5 mg/mL amfoterisin B olacak şekilde bakteriyostatik madde içermeyen 10 mL distile su hızla ve direkt olarak steril bir iğne (minimum çap: 20 gauge) ve şırınga ile liyofilize flakon içine uygulanır. Flakon derhal çalkalanmalı ve koloidal çözelti berraklaşana kadar çalkalamaya devam edilmelidir. Hazırlanan bu çözeltiden yeterli konsantre alınarak final çözelti 0.1 mg/mL amfoterisin B içerecek şekilde % 5 enjeksiyonluk dekstroz USP ile seyreltilir. Dekstroz çözeltisinin pH'sı, kullanılmadan önce kontrol edilmelidir ve bu değer 4,2'nin üzerinde olmalıdır. Piyasadaki dekstroz çözeltilerinin pH'sı genellikle 4,2'nin üzerindedir; pH'nın 4,2'den az olması halinde, konsantre amfoterisin B çözeltisinin seyreltilmesinde kullanılmadan önce, dekstroz çözeltisine 1 veya 2 mL tampon ilave edilmelidir.

Önerilen tampon, aşağıda belirtilen şekildedir:

Dibazik sodyum fosfat (anhidro)	1.59 g
Monobazik sodyum fosfat (anhidro)	0.96 g
Enjeksiyonluk su	y.m. 100 mL

Tampon, dekstroz çözeltisine ilave edilmeden önce, bakteri tutan bir taş, mat veya membran filtresinden süzülerek ya da 30 dakika süreyle 15 lb basınç ve 121°C altında otoklavda sterilize edilmelidir.

DİKKAT: Antibiyotiğin ve hazırlanmasında kullanılan maddelerin içinde herhangi bir koruyucu madde veya bakteriyostatik madde bulunmadığından, tüm manipülasyonlarda aseptik teknik uygulanmalıdır. Flakona veya seyreltilicilere yapılan tüm uygulamalarda steril bir iğne kullanılmalıdır.

Çözeltiler serum fizyolojik çözeltileri ile seyreltilmemelidir. Önerilenler dışında herhangi bir seyrelticinin kullanılması ve seyrelticide bir bakteriyostatik maddenin (örn. benzil alkol) bulunması, antibiyotiğin çökmesine yol açar. Çökmeye veya yabancı cisim bulunmasına dair bir belirti görüldüğünde, ilk konsantre veya infüzyon çözeltisi kullanılmamalıdır.

Amfoterisin B'nin intravenöz infüzyonu için in-line membran filtresi kullanılabilir. Ancak filtrenin ortalama por çapı koloidal çözeltinin geçişini garanti etmek için 1,0 mikrondan daha az olmamalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bristol-Myers Squibb İlaçları Inc. İstanbul Şubesi

Maslak - İstanbul

Tel: (0212) 335 89 00

Faks: (0212) 286 2496

e-mail: ruhsat@bmsilac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

24.10.1996 – 100/50

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.10.1996

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ