

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FUNGIZONE 50 mg infüzyonluk çözelti hazırlamak için toz

Steril

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:

Sodyum hidroksit y.m.

Disodyum fosfat dodekahidrat (susuz) 15,80 mg

Monosodyum fosfat dihidrat (susuz) 4,40 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti hazırlamak için toz

Her bir flakonda non-projenik, liyofilize topaklar 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:

Amfoterisin ürünlerinin eşdeğer olmaması

Farklı amfoterisin ürünleri (sodyum deoksikolat, lipozomal, lipit kompleksi) farmakodinamik, farmakokinetik ve dozaj açısından eşdeğer değildir ve bu nedenle ürünler bu farklılıkları hesaba katmadan birbirinin yerine kullanılmamalıdır. Hem ticari ad, hem genel ad hem de doz, uygulama öncesinde doğrulanmalıdır.

Hiçbir koşulda toplam günlük doz 1,5 mg/kg'ı aşmamalıdır. FUNGIZONE aşırı dozları potansiyel olarak ölümcül kardiyak veya kardiyovasküler arrest ile sonuçlanabilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.9).

Pozoloji

FUNGIZONE, 2-6 saatlik bir süre boyunca intravenöz infüzyonla uygulanmalıdır. İnfüzyon hızının azaltılması yan etki sıklığını azaltabilir. Başlangıç günlük dozu, bireysel yanıt ve toleransa bağlı olarak vücut ağırlığının 0,25 mg/kg'ı olmalı ve kademeli olarak vücut ağırlığının 1,0 mg/kg'ına çıkarılmalıdır. 0,25-1,0 mg/kg aralığında günlük doz, kabul edilemez toksisiteye eşlik etmeyen en yüksek seviyede tutulmalıdır.

Ciddi derecede hasta hastalarda günlük doz kademeli olarak toplam 1,5 mg/kg'a kadar artırılabilir. Amfoterisin B yavaş atıldığı için, daha yüksek doz programındaki hastalarda tedavi dönüşümlü günlerde verilebilir. Genellikle birkaç aylık tedavi gereklidir; daha kısa bir tedavi süresi yetersiz yanıt üretebilir ve nüksetmeye yol açabilir.

Tüm yeni tedavi kürlerine başlarken, ilk dozdan hemen önce bir test dozu uygulanması önerilir. 1 mg (yani 10 mL) içeren infüzyon hacmi 20-30 dakika boyunca infüze edilmeli ve hasta en az 30 dakika daha dikkatle gözlemlenmelidir. Hastanın test dozuna verdiği yanıtların, sonraki ciddi yan etkileri öngörmeyebileceği unutulmamalıdır.

İyi kardiyopulmoner fonksiyona sahip, ciddi ve hızla ilerleyen mantar enfeksiyonu olan ve ciddi bir reaksiyon olmadan test dozunu tolere eden hastalar, daha sonra 2 ila 6 saatlik bir süre boyunca intravenöz olarak 0,3 mg/kg amfoterisin B alabilirler. Kardiyopulmoner bozukluğu olan veya test dozuna ciddi reaksiyon gösteren hastalar için daha düşük bir doz (yani 5 ila 10 mg) önerilir.

Dozlar, günde 5 ila 10 mg'lık kademeli artışlarla günlük son dozaj 0,5 ila 1 mg/kg'a çıkarılabilir. İlaç yedi günden uzun bir süre kesildiğinde, tedaviye en düşük dozaj seviyesinden, yani vücut ağırlığının 0,25 mg/kg'ından başlanarak ve kademeli olarak artırılarak devam edilmelidir.

İntravenöz infüzyon için önerilen konsantrasyon 10 mg/100 mL'dir.

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. Enfeksiyonun 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 menenjitisi 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 arttırılması gerekebilir.

Kriptokokal menenjit ve kazanılmış immun 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. İntratekal uygulama ile ilişkili olarak araknoidit, miyelopati, parezi and paralizi gibi nörolojik olaylar rapor edilmiştir.

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

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: Pediyatrik hastalarda güvenlik ve etkililik yeterli ve iyi kontrollü çalışmalarla belirlenmemiştir. Sistemik mantar enfeksiyonları pediatrik hastalarda tedavi edilmiş ve yetişkinlerde görülenlere benzer yan etki bildirimleri yapılmıştır.

Geriatrik popülasyon: Belirli bir dozaj önerisi veya önlemi yok. FUNGIZONE'un diğer yollarla kullanımı yayınlanmış literatürde belgelenmiştir.

Mesane irrigasyonu/instilasyon (örn. kandidüri):

İdrar kültürleri negatif çıkana kadar her gün 1 litre steril suda 50 mg FUNGIZONE ile sürekli irrigasyon. 100-400 mL hacimlerin (37,5-200 mcg/mL konsantrasyonları) aralıklı kullanımı da bildirilmiştir. İdrar alkalileştirilmeli (potasyum sitrat ile) ve antifungal merhem perineal bölgeye uygulanmalıdır.

Akciğer inhalasyonu (örn. pulmoner aspergilloz):

8-40 mg amfoterisin B (steril su veya %5 Glikozda nebulize edilmiş) bölünmüş dozlarda günlük olarak verilmiştir. Oral ve intestinal maya rezervuarlarının eş zamanlı olarak eradikasyonu önerilir.

Intratekal (örn. koksidiyal menenjit):

Flukonazole veya itrakonazole yanıt vermeyen hastalar, azol tedavisinin devamı ile veya devamsızlığı ile intratekal amfoterisin B tedavisi için aday olabilir. Amfoterisin B'nin intratekal dozajı normalde doz başına 0,1 mg ile 1,5 mg arasında değişir ve düşük bir dozajdan başlanarak ve hasta intoleransı ortaya çıkana kadar dozaj artırılarak günlük ile haftalık arasında değişen aralıklarla uygulanır. Amfoterisin B, BOS'a enjekte edildiğinde tahriş edicidir.

Diğer:

FUNGIZONE kullanılarak hazırlanan ~~solüsyonların~~ çözeltilerin diğer kullanımları arasında kulak, göz, periton, akciğer boşlukları ve eklem boşluklarının mantar enfeksiyonlarının tedavisi için lokal damlatmalar bulunur.

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

Amfoterisin B ile uzun süreli tedavi genellikle gereklidir. İlaç terapötik dozaj seviyelerinde parenteral olarak verildiğinde istenmeyen reaksiyonlar oldukça yaygındır. Bu reaksiyonların bazıları potansiyel olarak tehlikelidir. Bu nedenle amfoterisin B sadece hastanede yatan veya yakın klinik gözlem altında olan hastalarda parenteral olarak kullanılmalıdır.

Kazara aşırı doz

Doz aşımını önlemek için Fungizone uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

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).**

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Bazı hastalar amfoterisin B'nin tam intravenöz dozlarını zorluk çekmeden tolere edebilirken, çoğu özellikle tedavinin başlangıcında bir miktar tahammülsüzlük gösterecektir. Olumsuz reaksiyonlar yaşayan hastalarda, aspirin, diğer ateş düşürücüler, antihistaminikler veya antiemetikler verilerek bu reaksiyonlar daha az şiddetli hale getirilebilir. Petidin (25 ila 50 mg IV), bazı hastalarda amfoterisin B tedavisini takiben titreme ve ateşin süresini veya yoğunluğunu azaltmak için kullanılmıştır. Ateşli reaksiyonlar, 25 mg hidrokortizon gibi küçük dozlarda adrenal kortikosteroidlerin intravenöz uygulanmasıyla azaltılabilir.

Bu, amfoterisin B infüzyonundan hemen önce veya infüzyon sırasında uygulanabilir. Bu tür

kortikosteroid tedavisinin dozajı ve süresi minimumda tutulmalıdır. İlacın gün aşırı uygulanması anoreksi ve flebiti azaltabilir. İnfüzyona az miktarda heparin (infüzyon başına 1000 ünite) eklenmesi, enjeksiyon bölgesinin rotasyonu, pediatrik kafa derisi- ven iğnesinin kullanılması ve alternatif günlük tedavi, tromboflebit ve pıhtılaşma sorunlarının sıklığını azaltabilir. Ekstravazasyon kimyasal tahrişe neden olabilir.

Kortikosteroidler, ilaç reaksiyonlarını kontrol etmek için gerekli olmadıkça eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.

Hızlı intravenöz infüzyon (1 saatten daha kısa sürede), özellikle böbrek yetmezliği olan hastalarda hiperkalemi ve aritmilerle bağlantılı bulunduğundan tercih edilmemelidir. İnfüzyon hızının azaltılması yan etkilerin sıklığını azaltabilir. (bkz; bölüm 4.2).

Renal Toksisite

Böbrek fonksiyon testi anormallikleri sıklıkla gözlemlenir ve genellikle tedavinin kesilmesiyle düzelir; ancak, özellikle büyük miktarda (5 g'ın üzerinde) amfoterisin B alan hastalarda, bazı kalıcı bozukluklar sıklıkla görülür. Eş zamanlı diüretik tedavisi böbrek bozukluğuna yatkınlık oluşturabilirken, sodyum replasmanı veya takviyesi nefrotoksisitenin oluşumunu azaltabilir.

Serum kreatinin 260 mikromol/L'yi aşarsa, böbrek fonksiyonu düzelene kadar ilaç kesilmeli veya dozaj önemli ölçüde azaltılmalıdır. Haftalık kan sayımları ve serum potasyum tayinleri de önerilir. Amfoterisin B tedavisi sırasında düşük serum magnezyum seviyeleri de not edilmiştir.

Hepatik toksisite

Karaciğer fonksiyon testi sonuçları (yüksek bromsülfalein, alkalın fosfataz ve bilirubin) anormal ise tedavi kesilmelidir.

Nörotoksisite

Tüm vücut ışınlaması alan hastalarda amfoterisin B enjeksiyonu kullanımından sonra çok nadiren lökoensefalopati bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu yüksek kümülatif amfoterisin B dozları almıştır.

Araknoidit, miyelopati, parezi ve felç gibi nörolojik olaylara ilişkin bildirimler, intratekal uygulama yoluyla ilişkilendirilmiştir, bkz. bölüm 4.2 İntratekal (örn. koksidioidal menenjit).

Diğer nefrotoksik antibiyotikler ve antineoplastik ajanlar, büyük bir dikkat dışında eş zamanlı olarak verilmemelidir.

Bu tıbbi ürün flakon başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani esasen “sodyum içermez”.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

- Nefrotoksik ilaçların veya antineoplastiklerin birlikte uygulanmasından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.
- 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.

- Amfoterisin B tedavisinin ardından gelen hipokalemi, digital glikozidlerin toksisitesini veya iskelet kası gevşeticilerinin curariform etkilerini artırabilir
- 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):

FUNGIZONE'un çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına yönelik yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi:

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.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Hayvanlar üzerindeki üreme çalışmalarına dayanarak 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 sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Amfoterisin B'nin insan sütüne geçmesi mümkün olduğundan ve potansiyel toksisitesi göz önüne alındığında, emziren annelerde yalnızca elde edilebilecek olası yararlar, söz konusu potansiyel risklerden daha ağır basıyorsa kullanılmalıdır. Ayrıca, emziren bir anneye emzirmeyi bırakmasını tavsiye etmek akıllıca olacaktır.

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.

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, pediatrik “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 yolu 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 başlandıktan 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 yolu 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

Yaygın olmayan: Agranülositoz, lökopeni, trombositopeni

Seyrek: koagülopati*, eozinofili, lökositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktoid/anafilaktik tipte reaksiyonlar

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Hipokalemi

Yaygın: Hipomagnezemi, iştah azalması

Seyrek: Hiperkalemi*

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: baş ağrısı

Yaygın olmayan: Periferik nöropati

Seyrek: Konvülsiyonlar, ensefalopati

Göz hastalıkları

Seyrek: Görmede bulanıklık, diplopi

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Seyrek: Sağırılık, kulak çınlaması ve vertigo

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Ventriküler fibrilasyon dahil aritmiler*

Seyrek: Kalp durması ve kalp yetmezliği*

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın: Hipotansiyon

Seyrek: Hipertansiyon, şok

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Dispne

Yaygın olmayan: Bronkospazm

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

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Bulantı, kusma

Yaygın: Diyare

Yaygın olmayan: Üst karın ağrısı

Seyrek: Dispepsi, hemorajik gastroenterit, melena

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Anormal karaciğer fonksiyonu*, hepatik fonksiyon anormallliği

Yaygın olmayan: Sarılık

Seyrek: Akut hepatik yetmezlik

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Seyrek: Makülopapular döküntü, pruritus, ciltte ekfoliyasyon, toksik epidermal nekroliz,

Stevens-Johnson sendromu

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Miyalji

Seyrek: Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

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

Yaygın: Akut böbrek yetmezliği*

Yaygın olmayan: Böbrek bozukluğu*

Seyrek: Anüri, nefrojenik diabetes insipidus, oligüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Titreme* (genellikle tedavinin başlamasından 15 ila 20 dakika sonra ortaya çıkar), ateş

Yaygın: Enjeksiyon bölgesinde ağrı* (flebit veya tromboflebit ile veya onsuz)

Yaygın olmayan: Kızarıklık

Seyrek: Ağrı, ve halsizlik

Araştırmalar

Çok yaygın: Kan kreatinininde artış*

Seyrek: Kiloda azalma

*(bkz. Bölüm 4.4)

İnfüzyonla İlgili Reaksiyonlar

FUNGIZONE uygulanırken beklenen en sık infüzyonla ilgili reaksiyonlar ateş ve titremedir. Daha az sık görülen infüzyonla ilgili reaksiyonlar şunları içerebilir: göğüs sıkışması veya ağrısı, nefes darlığı, bronkospazm, kızarma, taşikardi, hipotansiyon ve kas iskelet ağrısı (artroloji, sırt ağrısı veya kemik ağrısı olarak tanımlanır). Bu reaksiyonlar infüzyon durdurulduğunda hızla geçer ve her dozda veya daha yavaş infüzyon hızları (2 saatten uzun) kullanıldığında meydana gelmeyebilir. Ayrıca, infüzyonla ilgili reaksiyonlar önceden ilaç tedavisi ile de önlenabilir. Ancak, şiddetli infüzyonla ilgili reaksiyonlar FUNGIZONE'un kalıcı olarak kesilmesini gerektirebilir.

İki çift kör, karşılaştırmalı çalışmada, FUNGIZONE tedavisi gören hastaların infüzyonla ilgili reaksiyonlarının, konvansiyonel amfoterisin B veya amfoterisin B lipit kompleksine tedavi edilen hastalara kıyasla anlamlı derecede daha düşük olduğu gözlemlenmiştir.

FUNGIZONE ile konvansiyonel amfoterisin B tedavisini karşılaştıran 1.000'den fazla hastayı kapsayan randomize, kontrollü klinik çalışmalardan elde edilen derlenmiş verilerde, FUNGIZON

tedavisi gören hastalarda rapor edilen advers reaksiyonların, konvansiyonel amfoterisin B tedavisi gören hastalara kıyasla belirgin şekilde daha az şiddetli ve daha az sık olduğu gözlemlenmiştir.

Bir randomize faz III çalışması, HIV ile ilişkili kriptokokal menenjitin tedavisinde, 14 gün flusitozin ve flukonazol ile desteklenen tek doz 10 mg/kg FUNGIZONE'u kontrol grubuna (1 hafta konvansiyonel amfoterisin B ve flusitozin, ardından 1 hafta flukonazol) karşı değerlendirmiştir. FUNGIZONE tedavisi gören hastalar, kontrol grubuna kıyasla daha az derece 3 veya 4 advers olay yaşamıştır. Bu hasta popülasyonunda gözlemlenen güvenlik profili, genel FUNGIZONE güvenlik profili ile tutarlıydı.

Böbrek Toksisitesi

Konvansiyonel amfoterisin B ile intravenöz tedavi edilen çoğu hastada böbrek toksisitesi belirli bir derecede görülmektedir. 687 hastayı içeren çift kör bir çalışmada, FUNGIZON ile böbrek toksisitesi (serum kreatinin seviyesinin baz ölçümünün 2.0 katından fazla artışı olarak ölçülen), konvansiyonel amfoterisin B'nin yaklaşık yarısı kadar bulunmuştur. 244 hastayı içeren bir başka çift kör çalışmada ise, FUNGIZONE ile böbrek toksisitesi (serum kreatinin seviyesinin baz ölçümünün 2.0 katından fazla artışı olarak ölçülen) Amfoterisin B lipit kompleksinin yaklaşık yarısı kadar olmuştur.

Fosfor Kimyası Analizi ile Müdahale

FUNGIZONE alan hastalardan alınan örnekler PHOSm testi (örneğin, Beckman Coulter analizörlerinde kullanılan Synchron LX20) kullanılarak analiz edildiğinde, serum fosfatında yanlış yüksek değerler görülebilir. Bu test, insan serumunda, plazmasında veya idrar örneklerinde inorganik fosforun kantitatif belirlenmesi için tasarlanmıştır.

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 (TUFAM)'ne bildirilmesi 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

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, *Candida albicans* da dahil olmak üzere çok çeşitli maya ve maya benzeri mantarlara karşı etkili bir polien antifungal antibiyotiktir. Kristalin amfoterisin B suda çözünmez; bu nedenle antibiyotik, parenteral uygulama için koloidal bir dispersiyon sağlayan bir karışım oluşturmak üzere sodyum deoksikolat ilavesiyle çözünür. Amfoterisin B, vücut

sıvılarında elde edilebilen konsantrasyonlarda mantar öldürücü olmaktan çok mantar statiktir. Muhtemelen mantar hücre zarındaki sterollere bağlanarak etki eder ve bunun sonucunda hücre içi bileşenlerin sızmasına izin veren zar geçirgenliğinde bir değişiklik meydana gelir. Memeli hücre zarları da steroller içerir ve insan ve mantar hücrelerine verilen hasarın ortak mekanizmaları paylaşabileceği öne sürülmüştür. Klinik kullanımda amfoterisin B'ye dirençli hiçbir Candida suşu bildirilmemiştir ve in vitro testler az sayıda dirençli izolat üretse de bu yalnızca tekrarlanan alt kültürlerden sonra ortaya çıkar.

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:

Amfoterisin B'nin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığı (%90'dan fazla) ve zayıf diyaliz edilebilir olduğu bildirilmiştir. 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:

Amfoterisin B'nin günde 1 ila 5 mg'lık intravenöz infüzyonu, kademeli olarak günlük 0,65 mg/kg'a çıkarıldığında, plazma yarı ömrü yaklaşık 24 saat olduğundan, dozlar arasında sürebilen yaklaşık 2 ila 4 mg/L'lik pik plazma konsantrasyonları üretir.

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 en az 7 hafta süreyle idrarda ilaç tespit edilebilmektedir. Yedi günlük bir süre boyunca kümülatif idrar çıkışı, infüze edilen ilaç miktarının yaklaşık %40'ına denk gelir.

Doku dağılımı ve olası metabolik yolların ayrıntıları bilinmemektedir.

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

Başka ilgili veri bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Dezoksikolik Asit

Konsantre fosforik asit

Sodyum hidroksit

Disodyum fosfat dodekahidrat (susuz)

Monosodyum fosfat dihidrat (susuz)

6.2 Geçimsizlikler

Saline çözeltilerle karıştırılmamalıdır. Tavsiye edilenler haricinde bir çözücü kullanmak veya çözücüde bakteriyostatik ajan bulunması Amfoterisin B'nin çökmesine neden olabilmektedir.

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

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 seyrelticilere 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 mebran 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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

BMED İlaç Danışmanlık Sağlık Ürün ve Hizmetleri Tic. Ltd. Şti.

Yenimahalle - Ankara

Tel: (0312) 219 70 80

Faks: (0312) 219 70 79

e-mail: info@bmed.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

2020/27

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13/02/2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ