

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. Naziv lijeka

AMPHOTERICIN B Bharat

50 mg prašak za rastvor za infuziju

2. Kvalitativni i kvantitativni sastav

Svaka bočica sadrži 50 mg amfotericina.
Za popis svih pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. Farmaceutski oblik

Prašak za rastvor za infuziju
žute boje.

4. Klinički podaci

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Amphotericin B Bharat je indiciran za:

- liječenje teških sistemskih mikoza uzrokovanih mikroorganizmima osjetljivim na amfotericin B gdje toksičnost onemogućava primjenu konvencionalne sistemske terapije amfotericinom B. Infekcije kao što rasprostranjena kandidijaza, mukormikoza, aspergiloza, kriptokoza, histoplazmoza su uspješno liječene sa lipozomalnim amfotericinom B
- liječenje visceralne lajšmanijaze kod imunokompetentnih pacijenata uključujući i odrasle i pedijatrijske pacijente
- empirijsko liječenje pretpostavljenih gljivičnih infekcija kod pacijenata s febrilnom neutropenijom, kada vrućica ne reaguje na antibiotike širokog spektra a odgovarajuća ispitivanja ne utvrde bakterijski ili virusni uzrok

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Liječenje mikoza

Terapija se obično započinje u obliku dnevne doze od 1,0 mg/kg tjelesne mase i postepeno se povećava do 3,0 mg/kg. Trenutno su podaci nedovoljni da bi se utvrdili ukupni zahtjevi za dozu i potrebno trajanje liječenja za izlječenje mikoza. Ipak, uobičajena je ukupna doza od 1,0 do 3,0 g amfotericina B u obliku lijeka Amphotericin B Bharat tokom 3 do 4 sedmice. Doziranje amfotericina B u obliku lijeka Amphotericin B Bharat mora biti prilagođeno pojedinačnim potrebama svakog pacijenta.

Mukormikoza

Terapija počinje dozom od 5mg/kg dnevno. Trajanje terapije se prilagođava svakom pacijentu zasebno. U kliničkoj praksi se uobičajeno koristi terapija u trajanju od 6 do 8 sedmica; duže trajanje terapije može biti neophodno kod dubljih infekcija ili u slučajevima produžene hemoterapije ili neutropenije.

Iako su doze veće od 5mg/kg i do najviše 10mg/kg korištene u kliničkim ispitivanjima i kliničkoj praksi, dostupni su ograničeni podaci o sigurnosti i efikasnosti lijeka Amphotericin B Bharat za liječenje mukormikoze tim većim dozama. Zato je neophodna procjena odnosa rizik/korist za svakog pacijenta ponaosob kako bi se utvrdilo da li potencijalna korist od primjene lijeka prevazilazi poznati povećani rizik od toksičnosti koja se javlja kod većih doza lijeka Amphotericin B Bharat (vidjeti odjeljak 4.4).

Liječenje visceralne lajšmanijaze

Za liječenje visceralne lajšmanijaze može se koristiti ukupna doza od 21,0 do 30,0 mg/kg tjelesne mase tokom 10-21 dana. Podaci o optimalnoj dozi i eventualnom razvoju otpornosti još nisu potpuni. Lijek treba davati pod strogim ljekarskim nadzorom.

Empirijsko liječenje febrilne neutropenije

Preporučena dnevna doza je 3,0 mg/kg tjelesne težine dnevno. Liječenje treba trajati sve dok se zabilježena temperatura ne normalizira tokom 3 uzastopna dana. U svakom slučaju, liječenje treba prekinuti nakon najviše 42 dana.

Pedijatrijska populacija

Sistemske gljivične infekcije u djece i pretpostavljene gljivične infekcije u djece s febrilnom neutropenijom uspješno se liječe lijekom Amphotericin B Bharat, bez izvještaja o neuobičajenim neželjenim događajima. Lijek Amphotericin B Bharat je ispitan kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od jednog mjeseca do 18 godina. Doze korištene u ovim kliničkim ispitivanjima bile su iste kao one koje se koriste u odraslih na osnovu mg/kg tjelesne mase.

Primjena lijeka Amphotericin B Bharat se ne preporučuje kod djece mlađe od jednog mjeseca zbog nedostatka podataka o sigurnosti i efikasnosti lijeka.

Starija populacija

Ne zahtijevaju se promjene u dozi i učestalosti primjene doze.

Oštećenje bubrega

Lijek Amphotericin B Bharat se primjenjivao u kliničkim ispitivanjima kod velikog broja pacijenata sa oštećenjem renalne funkcije potvrđenim prije početka terapije u dozama od 1-5mg/kg/dan, a prilagođavanje doze ili učestalosti primjene nije bilo neophodno (vidjeti odjeljak 4.4).

Oštećenje jetre

Ne postoje dostupni podaci na osnovu kojih bi se odredila preporučena doza za pacijente sa oštećenjem funkcije jetre (vidjeti odjeljak 4.4).

Način primjene

Rekonstituisati svaku bočicu lijeka sa 12ml vode za injekciju i energično protresti bočicu dok se ne dobije žuto obojen providni rastvor. Sadržaj amfotericina B u ovako pripremljenom rastvoru je 4mg/ml. Izvući izračunati volumen rekonstituisanog proizvoda (4 mg/ml) u sterilnu špricu. Koristeći priloženi filter od 5 mikrona, prebaciti rekonstituisani proizvod u sterilni kontejner koji sadrži izračunatu količinu 5 % dekstroze. Koristiti 1-19 dijelova dekstroze za razrjeđivanje kako bi se dobio rastvor koji sadrži 2-0.2 mg amfotericina B po 1 ml.

Za rekonstituciju liofilizata koristiti samo sterilnu vodu za injekciju. Za razblaživanje rekonstituisanog produkta, koristiti samo dekstrozu za injekcije.

Kao i kod svih drugih parenteralnih proizvoda, ukoliko postoji bio kakav talog ili strana materija prije ili nakon razblaživanja, ne treba koristiti proizvod.

Kao i sa upotrebom drugih proizvoda koji sadrže amfotericin B treba polako dati testnu dozu (1 mg) u periodu od 10 minuta držeći pacijenta pod stalnim nadzorom tokom 30 minuta. Ukoliko se ne pojave anafilaktičke ili alergijske reakcije sa testnom dozom, nastaviti dalje sa primjenom potrebne doze.

Lijek Amphotericin B Bharat treba primjenjivati intravenskom infuzijom nakon razrjeđenja rekonstituisanog proizvoda do koncentracije amfotericina B između 0.2 i 2 mg/ml. Koristiti kontrolisani uređaj za infuziju tokom perioda od 2 sata. Vrijeme infuzije se može smanjiti na 60 minuta kod pacijenata koji dobro podnose terapiju.

Priprema lijeka za upotrebu se mora odvijati u aseptičkim uslovima obzirom da u sastavu lijeka nema prisustva konzervansa ili antibakterijskog agensa.

Ne koristiti NaCl kao rastvarač ili kombinovati lijek sa drugim lijekovima ili elektrolitima. Ne koristiti druge filtere sa veličinama pora ispod 1 mikrona.

Fizička i hemijska stabilnost rekonstituisanog proizvoda kao i razrijeđene infuzione miksture je do 48h kada se čuva na temperaturi manjoj od 25°C. Ipak, preporuka je koristiti infuzionu miksturu odmah nakon razrjeđenja obzirom da Amphotericin B Bharat ne sadrži konzervans.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odjeljku 6.1, osim ukoliko je, po mišljenju ljekara, stanje koje zahtijeva terapiju lijekom Amphotericin B Bharat opasno po život i mikroorganizmi osjetljivi samo terapiju lijekom Amphotericin B Bharat.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

**Odobreno
ALMBIH
10.11.2023.**

Anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije

Prijavljivane su anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije u vezi sa infuzijom lijeka Amphotericin B Bharat. Reakcije alergijskog tipa, uključujući ozbiljne reakcije povezane s infuzijom mogu se pojaviti tokom primjene lijekova koji sadrže amfotericin, uključujući lijek Amphotericin B Bharat (vidjeti odjeljak 4.8). Stoga se još uvijek savjetuje primjena probne doze prije nove terapije. U tu svrhu, mala doza infuzije lijeka Amphotericin B Bharat (npr. 1 mg), može se davati tokom nekih 10 minuta, zatim se infuzija zaustavi i pacijent pažljivo posmatra narednih 30 minuta. Ako ne dođe do ozbiljne alergijske ili anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, infuzija lijeka Amphotericin B Bharat može se nastaviti. Ako dođe do ozbiljne alergijske ili anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, infuzija se mora odmah prekinuti, a pacijent ne bi trebao primiti dalju infuziju lijeka Amphotericin B Bharat.

Reakcije u vezi sa infuzijom

Tokom primjene lijekova koji sadrže amfotericin B, uključujući i lijek Amphotericin B Bharat, mogu se javiti druge ozbiljne reakcije u vezi sa infuzijom (vidjeti odjeljak 4.8). Iako reakcije u vezi sa infuzijom obično nisu ozbiljne, treba uzeti u obzir mjere predostrožnosti kako bi se one spriječile ili bi trebalo dati terapiju za ove reakcije pacijentima koji primaju terapiju lijekom Amphotericin B Bharat. Manja brzina infuzije (preko 2 sata) ili uobičajene doze difenhidramina, paracetamola, petidina i/ili hidrokortizona su prijavljene kao uspješne u prevenciji ili terapiji.

Renalna toksičnost

Lijek Amphotericin B Bharat se pokazao kao značajno manje toksičan od konvencionalnog amfotericina B, naročito u odnosu na nefrotoksičnost; međutim, neželjena dejstva u vezi sa bubrezima se i dalje mogu javiti.

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

Naročito je potreban oprez kad je potrebna duža terapija. Treba najmanje jednom sedmično izvršiti redovne laboratorijske procjene elektrolita u serumu, naročito kalija i magnezija, kao i renalne, hepatične i hematopoezne funkcije. Ovo je naročito važno kod pacijenata koji istovremeno primaju nefrotoksične lijekove (vidjeti odjeljak 4.5). U ovih pacijenata treba pažljivo pratiti bubrežnu funkciju. Zbog rizika od hipokalemije, tokom trajanja primjene lijeka Amphotericin B Bharat može biti neophodna odgovarajuća nadoknada kalija. Ukoliko se jave klinički značajna smanjenja u bubrežnoj funkciji ili pogoršanje drugih parametara, treba razmotriti smanjenje doze, pauziranje ili prekid terapije.

Pulmonalna toksičnost

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

Pacijenti sa dijabetesom

Lijek Amphotericin B Bharat sadrži približno 900 mg sahara u svakoj bočici. Ovo treba imati u vidu kada se liječe pacijenti s dijabetesom.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedene posebne studije interakcije lijeka Amphotericin B Bharat sa drugim lijekovima. Međutim, poznato je da sljedeći lijekovi imaju interakciju sa amfotericinom B i mogu imati interakciju sa lijekom Amphotericin B Bharat:

Nefrotoksični lijekovi

Istovremena primjena lijeka Amphotericin B Bharat sa drugim nefrotoksičnim lijekovima, (na primjer, ciklosporinom, aminoglikozidima, polimiksinima, takrolimusom ili pentamidinom) mogu povećati mogućnost renalne toksičnosti prouzrokovane lijekovima kod nekih pacijenata. Međutim, kod pacijenata koji istovremeno primaju ciklosporin i/ili aminoglikozide, lijek Amphotericin B Bharat je povezan sa značajno manjom nefrotoksičnošću u poređenju sa amfotericinom B. Preporučuje se redovno praćenje renalne funkcije kod pacijenata koji primaju lijek Amphotericin B Bharat sa bilo kojim nefrotoksičnim lijekovima.

Kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) i diuretici

Kod istovremene upotrebe kortikosteroida, ACTH i diuretika (Henleove petlje i tiazidnih) može se javiti hipokalemija.

Glikozidi digitalisa

Hipokalemija uzrokovana lijekom Amphotericin B Bharat može pojačati toksičnost digitalisa.

Miorelaksansi

Hipokalemija uzrokovana lijekom Amphotericin B Bharat može da poveća kurariformno dejstvo miorelaksanasa (na primjer, tubokurarina).

Antifungicidi

Nisu zabilježeni dokazi koristi od upotrebe flucitozina s lijekom Amphotericin B Bharat. Iako je prijavljena sinergija između amfotericina i flucitozina, istovremena upotreba može povećati toksičnost flucitozina potencijalnim povećanjem njegovog ćelijskog preuzimanja i/ili uticajem na njegovu bubrežnu ekskreciju.

Antineoplastici

Istovremena upotreba antineoplastika može povećati mogućnost bubrežne toksičnosti, bronhospazma i hipotenzije. Antineoplastike treba davati istovremeno uz mjere opreza.

Transfuzije leukocita

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Ispitivanja na životinjama ne pokazuju direktne ili indirektne štetne efekte u pogledu reproduktivne toksičnosti.

Trudnoća

Sigurnost lijeka Amphotericin B Bharat kod trudnica nije dokazana.

Sistemske gljivične infekcije su bile uspješno liječene kod trudnica konvencionalnim oblikom amfotericina B bez očiglednog dejstva na fetus, ali broj prijavljenih slučajeva je nedovoljan da bi se izveo zaključak o sigurnosti lijeka Amphotericin B Bharat u trudnoći.

Lijek Amphotericin B Bharat treba upotrebljavati tokom trudnoće samo ukoliko su potencijalne krajnje koristi veće od potencijalnih rizika po majku i fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se lijek Amphotericin B Bharat izlučuje u majčino mlijeko. Odluku o tome da li da se nastavi ili prekine dojenje za vrijeme terapije lijekom Amphotericin B Bharat treba donijeti uzimajući u obzir moguće rizike za dijete, kao i koristi od dojenja za dijete i koristi od terapije lijekom Amphotericin B Bharat za majku.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Neka od neželjenih dejstava lijeka Amphotericin B Bharat koja su navedena u nastavku teksta mogu uticati na sposobnost za vožnju i upotrebu mašina.

4.8. Nuspojave

Pregled nuspojava

Sljedeće nuspojave se povezuju sa lijekom Amphotericin B Bharat, zasnovano na podacima dobivenim iz kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja u promet. Učestalost je zasnovana na grupnoj analizi ispitivanja 688 pacijenata koji su primali terapiju lijekom Amphotericin B Bharat:

**Odobreno
ALMBIH
10.11.2023.**

učestalost nuspojava zabilježenih nakon stavljanja u promet nije poznata. Nuspojave su date u nastavku teksta, po klasifikaciji sistema organa u organizmu koristeći MedDRA i poredane su po učestalosti. U svakoj grupi učestalosti, nuspojave su predstavljene redom smanjenja stepena ozbiljnosti.

Informacije o učestalosti:

Veoma često (≥1/10)
Često (≥1/100 do <1/10)
Manje često (≥1/1000 do <1/100)
Veoma rijetko (<1/10000)
Nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka)

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

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Manje često: trombocitopenija
Nepoznate učestalosti: anemija

Poremećaji imunološkog sistema

Manje često: anafilaktoidna reakcija
Nepoznate učestalosti: anafilaktičke reakcije, hipersenzitivnost

Poremećaji metabolizma i ishrane

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

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja
Povremeno: konvulzije

Kardiološki poremećaji

Često: tahikardija
Nepoznate učestalosti: zastoj srca, aritmija

Vaskularni poremećaji

Često: hipotenzija, vazodilatacija, crvenilo

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Često: dispneja
Manje često: bronhospazam

Gastrointestinalni poremećaji

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

Hepatobilijarni poremećaji

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

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: osip
Nepoznate učestalosti: angioneurotični edem

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

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

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema

Često: povećane koncentracije kreatinina, povećana koncentracija

Nepoznate učestalosti: urea u krvi
zatajenje bubrega, bubrežna insuficijencija

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene
Veoma često: drhtavica, pireksija
Često: bol u grudima

Opis odabranih nuspojava

Reakcije u vezi sa infuzijom

Groznica i jeza/drhtavica su najčešće reakcije u vezi sa infuzijom čija se pojava očekuje tokom primjene lijeka Amphotericin B Bharat. Manje česte reakcije u vezi sa infuzijom mogu da sadrže jedan ili više sljedećih simptoma: stezanje ili bol u grudima, dispneju, bronhospazam, crvenilo, tahikardiju, hipotenziju i mišićno-skeletni bol (opisan kao artralgiya, bol u leđima ili bol u kostima). Ovi simptomi se povlače ubrzo nakon prekida infuzije i ne moraju se javiti kod narednih doza ili kod upotrebe manje brzine infuzije (preko 2 sata). Uz to, reakcije u vezi sa infuzijom se također mogu spriječiti upotrebom premedikacije. Međutim, ozbiljne reakcije u vezi sa infuzijom mogu zahtijevati trajni prekid primjene lijeka Amphotericin B Bharat (vidjeti odjeljak 4.4).

U dvije dvostruko slijepo komparativne studije, kod pacijenata koji su primali terapiju lijekom Amphotericin B Bharat zabilježena je značajno niža incidencija reakcija u vezi sa infuzijom, u poređenju sa pacijentima koji su primali terapiju konvencionalnim amfotericinom B ili lipidnim kompleksom amfotericina B.

U grupnoj studiji podataka dobivenih u randomiziranim kontrolisanim kliničkim ispitivanjima poređenja lijeka Amphotericin B Bharat sa terapijom konvencionalnim amfotericinom B kod više od 1000 pacijenata prijavljene neželjene reakcije su bile značajno manje ozbiljne i manje učestalosti kod pacijenata koji su primali terapiju lijekom Amphotericin B Bharat u poređenju sa pacijentima koji su primali terapiju konvencionalnim amfotericinom B.

Renalna toksičnost

Nefrotoksičnost se javlja u određenoj mjeri kod većine pacijenata koji su intravenski primali terapiju konvencionalnim amfotericinom B. U jednoj dvostruko slijepoj studiji na 687 pacijenata, incidencija nefrotoksičnosti lijeka Amphotericin B Bharat (mjereno povećanjem koncentracije kreatinina u serumu većim od 2 puta u odnosu na početne vrijednosti) je približno duplo manja od incidencije koja je prijavljena kod konvencionalnog amfotericina B. U drugoj dvostruko slijepoj studiji na 244 pacijenta, incidencija nefrotoksičnosti lijeka Amphotericin B Bharat (mjereno povećanjem koncentracije kreatinina u serumu većim od 2 puta u odnosu na početne vrijednosti) je približno duplo manja od incidencije koja je prijavljena kod lipidnog kompleksa amfotericina B.

Interferencija sa testom na fosfor

Može se javiti lažno povećanje koncentracije fosfata u serumu pri analizi uzoraka pacijenta koji je na terapiji lijekom Amphotericin B Bharat korištenjem testa PHOSm (na primjer, korišteni kod Beckman Coulter analizatora, uključujući Synchron LX20). Ovaj test je namijenjen kvantitativnom određivanju vrijednosti neorganskog fosfora u serumu, plazmi i uzorcima urina pacijenta.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje

Toksičnost lijeka Amphotericin B Bharat usljed akutnog predoziranja nije određena. Ukoliko dođe do

Odobreno
ALMBIH
10.11.2023.

preoziranja, odmah prekinite s primjenom. Pažljivo pratite kliničko stanje uključujući funkcije bubrega i jetre, elektrolite u serumu i hematološko stanje. Hemodijaliza ili peritonealna dijaliza nisu pokazale uticaj na eliminaciju lijeka Amphotericin B Bharat.

Posebne populacije (uključujući pedijatrijsku populaciju)
Ne postoje dodatne informacije u vezi posebnih populacija.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

ATC klasifikacija

Farmakoterapijska grupa: Antimikotici za sistemsku upotrebu, antibiotici; ATC šifra: J02AA01.

Mehanizam djelovanja i farmakodinamskih efekata

Amfotericin je makrociklični polienski antimikotik koga proizvodi *Streptomyces nodosus*. Amfotericin ispoljava fungistatsko ili fungicidno dejstvo u zavisnosti od dostignute koncentracije u tjelesnim tečnostima i osjetljivosti gljivica. Smatra se da molekula djeluje vezivanjem sterola iz ćelijske membrane gljivica, što dovodi do promjene u propustljivosti membrane i dozvoljava prolazak različitih malih molekula. Membrane ćelija sisara također sadrže sterole i pretpostavlja se da oštećenja na ljudskim ćelijama i ćelijama gljivica uzrokovana amfotericinom imaju zajedničke mehanizme. Lipofilni kraj amfotericina omogućava da se molekula integriira u dvostruke slojeve lipida lipozoma. Lipozomi su zatvorene sferične vezikule oblikovane iz mnoštva amfifilnih supstanci kao što su fosfolipidi. Fosfolipidi se organizuju u dvoslojne membrane kada su izloženi vodenim rastvorima.

Klinička efikasnost i sigurnost

Efikasnost lijeka Amphotericin B Bharat utvrđena je u brojnim kliničkim ispitivanjima za liječenje sistemskih mikotskih infekcija, kao empirijska terapija za groznicu nepoznatog porijekla kod neutropeničnih pacijenata i za liječenje visceralnih lajšmanijaza. Ta ispitivanja uključuju komparativne randomizirane studije lijeka Amphotericin B Bharat u odnosu na konvencionalni amfotericin B u potvrđenim infekcijama *Aspergillus* i *Candida* gdje je efikasnost oba lijeka bila ekvivalentna. U odraslih i pedijatrijskih pacijenata s febrilnom neutropenijom, za koje se pretpostavlja da imaju gljivičnu infekciju, rezultati randomiziranog, dvostruko slijepog kliničkog ispitivanja pokazali su da je lijek Amphotericin B Bharat primjenjen u dozi od 3 mg/kg/dan jednako efikasan kao konvencionalni amfotericin B. Efikasnost lijeka Amphotericin B Bharat u liječenju visceralne lajšmanijaze jasno je pokazana u velikoj populaciji imunokompetentnih i imunokompromitiranih pacijenata.

*Invazivne filamentne gljivične infekcije (IFFI) uključujući *Aspergillus spp.**

Efikasnost lijeka Amphotericin B Bharat pokazana je u prospektivnoj, randomiziranoj, multicentričnoj studiji kao terapija prve linije u imunokompromitiranih, uglavnom neutropeničnih odraslih i djece (> 30 dana starosti) s dokazanim ili vjerovatnim IFFI (Studija AmBiLoad).

Pacijenti su praćeni 12 sedmica. Režim standardne doze od 3 mg/kg/dan (N=107) uspoređen je s režimom udarne doze od 10 mg/kg/dan (N=94) za prvih 14 dana liječenja. Povoljne ukupne stope odgovora bile su 50% ispitanika u grupi sa standardnom dozom i 46% ispitanika u grupi s udarnom dozom u modificiranom skupu analiza podataka pacijenata s namjerom liječenja. Razlike nisu bile statistički značajne. Medijan vremena do rješavanja groznice bio je sličan u grupi sa standardnom dozom i grupi s udarnom dozom (6, odnosno 5 dana). Dvanaest sedmica nakon prve doze lijeka Amphotericin B Bharat, preživljavanje je bilo 72% u grupi sa standardnom dozom i 59% u grupi s udarnom dozom, što nije statistički značajna razlika.

Invazivna kandidijaza

Lijek Amphotericin B Bharat (3 mg/kg/dan) bio je jednako efikasan kao Micafungin (100 mg/dan [tjelesna težina > 40 kg] ili 2 mg/kg/dan [tjelesna težina ≤ 40 kg]) kao prva linija liječenja kandidemije i invazivne kandidijaze u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, multinacionalnoj studiji ne-inferiornosti u odraslih i djece. Amphotericin B Bharat i Micafungin su primijenjeni za medijan trajanja od 15 dana. Povoljni ukupni odgovor bio je 89,5% (170/190) u grupi koja je primala Amphotericin B Bharat i 89,6% (181/202) u grupi koja je primala Micafungin (po skupu analiza protokola). Pedijatrijska podstudija, koja je uključivala 98 pacijenata od kojih je 57 bilo mladih od 2 godine (uključujući 19 prijevremeno rođene dojenčadi), pokazala je povoljne ukupne stope odgovora od: 88,1% (37/42) za Amphotericin B Bharat i 85,4% (35/41) za Micafungin (po skupu analiza protokola).

Odobreno
ALMBIH
10.11.2023.

Invazivna mukormikoza (zigomikoza)

Nema velikih randomiziranih kliničkih ispitivanja mukormikoze.

Radna grupa za zigomikozu Evropske konfederacije za medicinsku mikologiju (ECMM) prospektivno je prikupila slučajeve pacijenata sa zigomikozom, 130 pacijenata je primilo liposomalni amfotericin B (L-AMB) kao terapiju prvog reda, bilo sam (68) ili u kombinaciji. U pacijenata koji su primili amfotericin B kao jedini antifungalni lijek, stopa preživljavanja bila je 68%. U pacijenata koji su bili liječeni, medijan trajanja liječenja bio je 55 dana (raspon 14 do 169 dana) a srednja dnevna doza bila je 5 mg/kg (raspon 3-10 mg/kg), (Skiada et al., Clin Microbiol Infect 2011; 17 (12):1859-67).

U prospektivnoj pilot studiji liposomalnog amfotericina B visoke doze (10 mg/kg/dan) za početno liječenje mukormikoze, 29 pacijenata koji su primali 10 mg/kg/dan imalo je srednje vrijeme liječenja od 13,5 dana (raspon 0-28 dana). Primarna krajnja tačka bila je uspješnost liječenja u 4. sedmici ili na kraju liječenja (ako je završeno ranije) i 12 (36%) od 33 procjenjivih pacijenata je reagiralo, uključujući 18% s potpunim odgovorom; stopa odgovora povećana je na 45% u 12. sedmici. Stopa preživljavanja bila je 62% u 12. sedmici i 47% u 24. sedmici (Lanternier et al., J Antimicrob Chemother 2015; 70 (11): 3116-23).

Pedijatrijska populacija

Farmakodinamički profil lijeka Amphotericin B Bharat u pedijatrijskih pacijenata je konzistentan s onim opisanim kod odraslih pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetički profil lijeka Amphotericin B Bharat (liposomalni amfotericin B (L-AmB), zasnovan na ukupnoj koncentraciji amfotericina B u plazmi, određen je kod pacijenata oboljelih od raka sa febrilnom neutropenijom i kod pacijenata sa transplantacijom koštane srži koji su primali lijek Amphotericin B Bharat tokom infuzije u trajanju od 1 sata, doze od 1,0 do 7,5 mg/kg/dan L-AmB tokom 3 do 20 dana. L-AmB ima značajno drugačiji farmakokinetički profil u odnosu na ono što je objavljeno u literaturi za klasične prezentacije amfotericina B, s višim koncentracijama amfotericina B u plazmi (C_{max}) i povećanom ekspozicijom (PIK₀₋₂₄) u odnosu na klasični amfotericin B. Nakon prve i posljednje doze, farmakokinetički parametri amfotericina B (srednja vrijednost ± standardna devijacija) bili su u opsegu od:

C _{max} :	7,3 µg/ml (±3,8) do 83,7 µg/ml (±43,0)
T _{1/2} :	6,3 h (±2,0) do 10,7 h (±6,4)
PIK ₀₋₂₄ :	27 µg \cdot h/ml (±14) do 555 µg \cdot h/ml (±311)
Klirens (Cl):	11 ml/h/kg (±6) do 51 ml/h/kg (±44)
Volumen distribucije (V _{ss}):	0,10 l/kg (±0,07) do 0,44 l/kg (±0,27)

Minimalne i maksimalne farmakokinetičke vrijednosti ne proističu nužno iz najnižih, odnosno najviših doza. Nakon primjene liposomalnog amfotericina B (L-AmB), stabilno stanje se brzo dostiže (uglavnom u okviru 4 dana doziranja).

Resorpcija

Farmakokinetika amfotericina B nakon prve doze lijeka L-AmB pokazala se nelinearnom tako što su koncentracije amfotericina B u serumu veće od proporcionalnih sa povećavanjem doze. Smatra se da je ovaj neproporcionalni dozni odgovor posljedica saturacije retikuloendotelnog klirensa lijeka L-AmB. Nije bilo značajne akumulacije lijeka u plazmi nakon ponovljene primjene doze od 1 do 7,5 mg/kg/dan.

Distribucija

Volumen distribucije 1. dana i u ravnotežnom stanju pokazuje da postoji značajna distribucija amfotericina B u tkivo.

Eliminacija

Nakon ponovljene primjene lijeka L-AmB, krajnje poluvrijeme eliminacije (t_{1/2 β}) amfotericina B bilo je približno 7 sati. Izlučivanje lijeka L-AmB nije ispitivano. Metabolički putevi amfotericina B i lijeka L-AmB nisu poznati. Zbog veličine lipozoma, nema glomerularne filtracije i bubrežne eliminacije lijeka L-AmB, čime se izbjegava interakcija amfotericina B sa ćelijama distalnih tubula i smanjuje se

Odobreno
ALMBIH
10.11.2023.

potencijalna nefrotoksičnost koja je uočena kod uobičajenih oblika amfotericina B.

Posebne populacije:

Oštećenje funkcije bubrega

Uticaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku lijeka L-AmB nije formalno ispitan. Podaci pokazuju da nisu neophodne promjene u dozi kod pacijenata koji su na dijalizi ili proceduri filtracije, međutim, treba izbjegavati primjenu lijeka L-AmB tokom procedure.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike

Mehanizam rezistencije

Intrinzična rezistencija, iako rijetka, može biti prvenstveno izazvana smanjenjem ergosterola ili promjenom ciljnog lipida, što dovodi do smanjenog vezanja amfotericina B na ćelijsku membranu.

Granične vrijednosti

Granične vrijednosti EUCAST-a za L-AmB još nisu ustanovljene, međutim, osjetljivost na L-AmB može se razlikovati od osjetljivosti na amfotericin B deoksiholat.

Amfotericin B, antifungalna komponenta L-AmB, aktivna je *in vitro* protiv mnogih vrsta gljivica, većinom sojeva *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida* spp, *Blastomyces dermatidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii* i *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium marneffi*, i članova grupe mukormicetne grupe plijesni uključujući *Mucor mucedo*, *Rhizomucor* i *Rhizopus oryzae*.

Čini se da je većina klinički važnih gljivičnih vrsta osjetljiva na amfotericin B, iako je rijetko prijavljena intrinzična otpornost, na primjer, za neke sojeve *S. schenckii*, *C. glabrata*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. lusitanae*, *C. parapsilosa* i *Aspergillus terreus*.

Pokazano je da L-AmB djeluje na životinjske modele visceralne lajšmanijaze (koju uzrokuju *Leishmania infantum* i *Leishmania donovani*).

5.3. Preklinički podaci o sigurnosti lijeka

U studijama toksičnosti pri ponovljenim dozama kod pasa (1 mjesec), kunića (1 mjesec) i pacova (3 mjeseca) na dozama jednakim ili, kod nekih vrsta, manjim od kliničkih terapijskih doza od 1 do 3 mg/kg/dan, ciljni organi za toksičnost lijeka L-AmB bili su jetra i bubrezi, uz primijećenu trombocitopeniju. Svi su poznati kao ciljni za toksičnost amfotericina B.

Dokazano je da je lijek L-AmB nemutagen kod bakterijskih organizama i sisara. Nisu sprovedene studije karcinogenog potencijala lijeka L-AmB.

Nisu zabilježeni neželjeni efekti na reproduktivne funkcije kod oba spola kod pacova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Saharoza

Dinatrij-sukcinat, heksahidrat

Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Lijek Amphotericin B Bharat je nekompatibilan sa slanim otopinama i ne smije se miješati sa drugim lijekovima ili elektrolitima.

Ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim lijekovima, osim sa onima koji su navedeni u odjeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Tri (3) godine.

Rok upotrebe lijeka nakon prvog otvaranja:

Odobreno
ALMBIH
10.11.2023.

Pošto Amphotericin B Bharat ne sadrži bakteriostatike, sa mikrobiološkog stanovišta, kada je rekonstituiran i rastvoren, lijek se mora odmah upotrijebiti.

Ne zamrzavati.

NE ČUVATI djelimično iskorištene bočice za buduće korištenje kod pacijenta.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Neotvorene bočice lijeka Amphotericin B Bharat Čuvati na temperaturi do 25°C. Držati spremnik u vanjskoj kartonskoj kutiji. Ne zamrzavati.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Lijek Amphotericin B Bharat je pakovan u staklenim providnim bočicama tip I od 20 ml. Zatvarač se sastoji od sivog butilnog gumenog čepa i aluminijumskog utisnutog prstena uklopljenog u plastični čep koji se otvara. Pojedinačne bočice su pakovane u kartonskoj kutiji u kojoj se nalazi 1 filter od 5 mikrona i uputstvo za upotrebu.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju i druga uputstva za rukovanje

PRIJE OTPOČINJANJA REKONSTITUCIJE, PAŽLJIVO I U POTPUNOSTI PROČITAJTE OVAJ ODJELJAK.

Lijek Amphotericin B Bharat se ne može uzajamno mijenjati drugim lijekom amfotericinom.

Lijek Amphotericin B Bharat se mora rekonstituirati uz pomoć sterilne vode za injekciju (bez bakteriostatskog agensa) i razblažiti rastvorom dekstroze (5%) namijenjenim samo za infuziju.

Upotreba bilo kojeg drugog rastvora osim onih koji su preporučeni ili prisustvo bakteriostatskog agensa (npr. benzil alkohola) u rastvoru, može prouzrokovati precipitaciju lijeka Amphotericin B Bharat.

Lijek Amphotericin B Bharat NIJE kompatibilan sa fiziološkom otopinom i ne smije se rekonstituirati ni razblažiti fiziološkom otopinom, niti primijeniti putem intravenske linije koja je prethodno korištena za fiziološku otopinu, osim ukoliko je prethodno isprana otopinom dekstroze za infuziju (5%,10% ili 20%). Ukoliko to nije izvodljivo, lijek Amphotericin B Bharat treba primijeniti putem posebne linije.

NEMOJTE miješati lijek Amphotericin B Bharat sa drugim lijekovima ili elektrolitima.

Mora se primjenjivati aseptična tehnika kod bilo kojeg rukovanja, pošto ne postoji konzervans ili bakteriostatski agens u lijeku Amphotericin B Bharat niti u materijalu koji je određen za rekonstituciju i razblaživanje.

Lijek Amphotericin B Bharat mora rekonstituirati prikladno obučeno osoblje.

6.7.Režim izdavanja lijeka

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. PROIZVOĐAČ

Bharat Serums & Vaccines Limited
17th Floor, Hoechst House,
Nariman Point, Mumbai -400021, Indija

Bharat Serums and Vaccines Limited
Plot No. K-27, K-27 PART AND K-27/1, Anand Nagar, Jambivili Village, Additional MIDC,
Ambarnath (East) - 421501 Indija

Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH:

Rhei life d.o.o. Bijeljina, Karađorđeva 24, lokal 2, 76 300
Bijeljina, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA

04-07.3-1-5441/18 od 10.12.2020.

9.DATUM ZADNJE REVIZIJE

10.11.2023.godine

**Odobreno
ALMBIH
10.11.2023.**