

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Abelcet, 5 mg/mL, koncentrat do sporządzania zawiesiny do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL koncentratu do sporządzania zawiesiny zawiera 5 mg amfoterycyny B (*Amphotericinum B*) w kompleksach lipidowych.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: 1 mL koncentratu do sporządzania zawiesiny zawiera 3,6 mg sodu (0,156 mmol), czyli 72 mg sodu (3,128 mmol) w fiole 20 mL.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania zawiesiny do infuzji.

Produkt jest zawiesiną barwy żółtej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Abelcet jest zalecany w leczeniu ciężkiej inwazyjnej kandydozy.

Abelcet jest również wskazany jako lek drugiego rzutu w leczeniu ciężkich grzybic układowych u pacjentów nie reagujących na amfoterycynę B w postaci niezwiązanej lub inne leki przeciwgrzybicze o działaniu ogólnym, u pacjentów z niewydolnością nerek lub z innymi przeciwwskazaniami do stosowania amfoterycyny B w postaci niezwiązanej oraz u pacjentów, u których stwierdzono uszkodzenie nerek wywołane przez amfoterycynę B. Abelcet jest zalecany jako lek drugiego rzutu w inwazyjnej postaci aspergilozy, kryptokokowym zapaleniu opon mózgowych oraz rozsianej kryptokokozie u pacjentów z HIV, fuzariozie oraz kokcydiodomikozie, zygomikozie i blastomikozie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W leczeniu ciężkich grzybic układowych zwykle zaleca się podawanie 5 mg/kg masy ciała przez co najmniej 14 dni. Abelcet należy podawać w postaci infuzji dożylną z szybkością 2,5 mg/kg mc./godzinę.

Produkt Abelcet był podawany przez okres 28 miesięcy, w dawce skumulowanej 73,6 g bez istotnej toksyczności.

Pacjenci z cukrzycą

Abelcet może być podawany pacjentom z cukrzycą.

Dzieci i młodzież

W leczeniu grzybic układowych u dzieci (w wieku od 1 miesiąca do 16 lat) Abelcet jest skuteczny w dawkach porównywalnych do dawek zalecanych dla dorosłych, proporcjonalnych do masy ciała pacjenta. Działania niepożądane obserwowane u dzieci są podobne do występujących u dorosłych.

Nie ma dostatecznych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca.

Nie ma dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu Abelcet u wcześniaków chorych na grzybicę wywołane gatunkami rodzaju *Aspergillus*.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku nie ma konieczności zmiany dawkowania produktu. Abelcet stosuje się w dawkach proporcjonalnych do masy ciała pacjenta.

Pacjenci z chorobami nerek lub wątroby

Nie ma konieczności zmiany dawkowania u pacjentów z chorobami nerek lub wątroby (więcej informacji - patrz: punkt 4.4).

Pacjenci z neutropenią

Abelcet może być stosowany do leczenia grzybic układowych u pacjentów z ciężką postacią neutropenii, będącej skutkiem chorób nowotworowych układu krwiotwórczego lub stosowania leków cytotoksycznych i immunosupresyjnych.

Sposób podawania

Produkt Abelcet jest jałową, apirogenną zawiesiną, przeznaczoną tylko do infuzji dożylnych; przed podaniem zawiesinę należy rozcieńczyć (patrz punkt 6.6).

Stosując Abelcet po raz pierwszy, zaleca się podanie dawki testowej bezpośrednio przed pierwszą infuzją. Pierwszą dawkę 1 mg należy przygotować zgodnie z instrukcją i podać w infuzji trwającej ok. 15 minut. Po podaniu takiej dawki należy zakończyć infuzję i uważnie obserwować pacjenta przez 30 minut. Jeżeli nie występują objawy nadwrażliwości, infuzję można kontynuować.

Podobnie jak w przypadku innych produktów zawierających amfoterycynę B, w czasie podawania leku po raz pierwszy należy dysponować aparaturą do resuscytacji na wypadek wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej.

W czasie infuzji dożylnych produktu Abelcet można stosować filtr typu „in-line” o średniej średnicy porów w filtrze nie mniejszej niż 5 mikronów.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1, chyba że w opinii lekarza korzyści ze stosowania leku przeważają ryzyko wiążące się z nadwrażliwością.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje nadwrażliwości związane z infuzją

Reakcje związane z infuzją (takie jak dreszcze i gorączka) odnotowane po podaniu produktu Abelcet były zazwyczaj lekkie lub umiarkowane i występowały głównie w czasie pierwszych dwóch dni podawania (patrz punkt 4.8). Tolerancję leku można zwiększyć poprzez zastosowanie przed infuzją leków przeciwgorączkowych (np. paracetamol).

Układowe zakażenia grzybicze

Produktu nie należy stosować w leczeniu pospolitych lub powierzchownych zakażeń grzybiczych bez objawów klinicznych, rozpoznanych jedynie na podstawie pozytywnych testów skórnych lub serologicznych.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Ze względu na potencjalną nefrotoksyczność produktu leczniczego Abelcet należy kontrolować czynność nerek przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia. Jest to szczególnie istotne u pacjentów z chorobami nerek w wywiadzie, u których wcześniej stwierdzono niewydolność nerek, lub u pacjentów otrzymujących leki o działaniu nefrotoksycznym. Przed rozpoczęciem leczenia i w trakcie leczenia należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów w surowicy, zwłaszcza potasu. Zgłaszano przypadki hiperkaliemii (niektóre z nich prowadzące do arytmii serca i zatrzymania akcji serca). Niektóre z nich wystąpiły u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub po suplementacji potasu u pacjentów z hipokaliemią w wywiadzie.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby powstałymi na skutek zakażenia, osoby z procesem odrzucania przeszczepu oraz z innymi chorobami wątroby lub leczeni równocześnie lekami hepatotoksycznymi byli skutecznie leczeni produktem Abelcet. Zwiększone stężenie bilirubiny lub aktywności fosfatazy alkalicznej czy aminotransferaz u pacjentów leczonych produktem Abelcet stwierdzono tylko wówczas, gdy występowały u nich inne czynniki wpływające na czynność wątroby takie, jak: zakażenia, hiperalimentacja, jednoczesne stosowanie leków hepatotoksycznych lub proces odrzucania przeszczepu.

Produkt leczniczy zawiera sód

Produkt leczniczy zawiera 3,6 mg sodu w 1 mL, czyli 72 mg sodu w 20 mL (w jednej fiołce) co odpowiada 3,6 % zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Ze względu na zawartość sodu, produkt należy stosować ostrożnie u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie, np. u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca, niewydolnością nerek, zespołem nerczycowym.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Leki nefrotoksyczne

Amfoterycyna B w postaci kompleksu lipidowego jest lekiem potencjalnie nefrotoksycznym, dlatego też należy szczególnie dokładnie kontrolować czynność nerek u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne nefrotoksyczne leki.

Zydowudyna

U psów, którym równocześnie podano amfoterycynę w postaci kompleksu lipidowego oraz zydowudynę, zaobserwowano nasilenie objawów mielotoksyczności i nefrotoksyczności. W przypadku konieczności równoczesnego podawania zydowudyny, należy starannie kontrolować czynność nerek i układu krwiotwórczego.

Cyklosporyna

U pacjentów otrzymujących amfoterycynę B równocześnie z dużymi dawkami cyklosporyny stwierdzono zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Jednakże Abelcet wykazywał mniejszą nefrotoksyczność niż amfoterycyna B w postaci niezwiązanej.

Inne leki

Interakcje amfoterycyny B w postaci kompleksu lipidowego z innymi lekami nie zostały dotychczas zbadane. Interakcje odnotowano po zastosowaniu niezwiązanej amfoterycyny B z lekami przeciwnowotworowymi, z kortykosteroidami i kortykotropiną (ACTH), z glikozydami naparstnicy, flucytozyną oraz z lekami zwiotczającymi mięśnie szkieletowe. Należy zachować ostrożność, jeśli Abelcet podaje się jednocześnie z tymi lekami.

Przetaczanie leukocytów

Donoszono o ostrym działaniu toksycznym na płuca u pacjentów otrzymujących dożylnie niezwiązaną amfoterycynę B i u których przetwarzane są leukocyty. Nie należy podawać równocześnie amfoterycyny B i leukocytów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Amfoterycynę B w postaci konwencjonalnej stosowano z powodzeniem w leczeniu grzybic układowych u kobiet ciężarnych, bez wpływu na płód, ale opisano tylko niewielką liczbę przypadków. Badania dotyczące wpływu produktu Abelcet na płodność szczurów i królików nie wykazały embriotoksyczności, fetotoksyczności ani teratogenności. Jednak nie ustalono bezpieczeństwa stosowania amfoterycyny B w postaci kompleksu lipidowego u kobiet ciężarnych. Podawanie produktu Abelcet kobietom ciężarnym należy ograniczyć wyłącznie do przypadków, gdy korzyści z leczenia matki są wyższe od ryzyka dla płodu lub dziecka.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy Abelcet przenika do mleka matki. Należy dokładnie przemyśleć decyzję czy kontynuować, czy przerwać karmienie piersią, czy leczenie produktem Abelcet, biorąc pod uwagę potencjalne korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz potencjalne korzyści terapii produktem Abelcet dla karmiącej matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań na wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Niektóre z działań niepożądanych podanych poniżej mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże stan zdrowia pacjentów, którym podaje się Abelcet z reguły wyklucza prowadzenie pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowane kliniczne działania niepożądane w randomizowanych kontrolowanych, otwartych, badaniach klinicznych to dreszcze (16%), zwiększone stężenie kreatyniny (13%), gorączka (10%), hipokaliemia (9%), nudności (7%) i wymioty (6%).

Częstość występowania działań niepożądanych oparta jest na analizie badań klinicznych z udziałem 709 pacjentów leczonych produktem Abelcet.

U 556 pacjentów działania niepożądane wystąpiły w badaniach stosowania w nagłych przypadkach (badania otwarte, nieporównawcze), a u 153 w randomizowanych kontrolowanych badaniach leczenia inwazyjnej kandydozy (38% w wieku ≥ 65 lat). W badaniach dotyczących stosowania w nagłych przypadkach pacjenci wykazywali nietolerancję na leczenie amfoterycyną B w postaci niezwiązanej lub występowała u nich zaburzona czynność nerek w wyniku wcześniejszego leczenia amfoterycyną B w postaci niezwiązanej, albo byli to pacjenci z chorobami nerek w wywiadzie lub niereagujący na leczenie.

Następujące działania niepożądane obserwowano podczas stosowania produktu Abelcet w badaniach klinicznych i (lub) po wprowadzeniu leku do obrotu. Działania niepożądane podane są według częstości występowania w poszczególnych grupach narządów: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Badania diagnostyczne		
	Zwiększenie stężenia kreatyniny	bardzo często
	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie stężenia mocznika we krwi	często
Zaburzenia serca		
	Tachykardia, zaburzenia rytmu serca	często
	Zatrzymanie akcji serca	niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
	Małopłytkowość, niedokrwistość	często
Zaburzenia układu nerwowego		
	Ból głowy, drżenie	często
	Drgawki, neuropatia	niezbyt często
	Encefalopatia	częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
	Duszność, astma	często
	Niewydolność oddechowa	niezbyt często
	Skurcz oskrzeli	częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit		
	Nudności, wymioty, ból brzucha	często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
	Ból mięśni	niezbyt często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
	Zaburzenie czynności nerek, w tym niewydolność nerek	często
	Hipostenuria, kwasica kanalikowo-nerkowa, moczówka prosta pochodzenia nerkowego	częstość nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
	Wysypka	często
	Świąd	niezbyt często
	Zapalenie skóry złuszczone	częstość nieznana
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
	Hiperbilirubinemia, hipokaliemia, hiperkaliemia, zaburzenie równowagi elektrolitowej, w tym zwiększenie stężenia potasu we krwi, zmniejszenie stężenia magnezu we krwi	często
Zaburzenia naczyniowe		
	Nadciśnienie, niedociśnienie	często
	Wstrząs	niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
	Dreszcze, gorączka	bardzo często
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego		
	Reakcje anafilaktyczne	niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
	Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby	często

Działania niepożądane, których częstością występowania określono jako „nieznana” (encefalopatia, skurcz oskrzeli, zapalenie skóry złuszczone, hipostenuria, kwasica kanalikowo-nerkowa) obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem amfoterycyny B w postaci niezwiązanej mogą wystąpić także podczas stosowania amfoterycyny B w postaci kompleksu lipidowego. Należy obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek reakcje niepożądane charakterystyczne dla niezwiązanej amfoterycyny.

Reakcje nadwrażliwości związane z infuzją obejmowały ból brzucha, nudności, wymioty, bóle mięśni, świąd, wysypkę grudkową, gorączkę, niedociśnienie, wstrząs, skurcz oskrzeli, niewydolność oddechową, ból w klatce piersiowej i u niektórych pacjentów spadek nasycenia krwi tlenem i sinicę (patrz punkt 4.4).

Amfoterycyna B w postaci niezwiązanej powodowała znaczące działanie nefrotoksyczne.

Działania takie nie obserwowano podczas podawania produktu Abelcet.

Oslabienie czynności nerek, objawiające się zwiększeniem stężenia kreatyniny i hipokaliemią, z reguły nie powodowało konieczności przerwania podawania leku.

Odnotowano kwasicę kanalikowo-nerkową, w tym hipostenurię i zaburzenie równowagi elektrolitowej takie, jak zwiększenie stężenia potasu i zmniejszenie stężenia magnezu.

Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby odnotowano zarówno podczas stosowania amfoterycyny B w postaci kompleksu lipidowego, jak i innych produktów zawierających amfoterycynę B. Chociaż mogą mieć znaczenie inne czynniki wpływające na czynność wątroby takie, jak: zakażenia, hiperalimentacja, jednoczesne stosowanie leków hepatotoksycznych lub proces odrzucania przeszczepu, nie można wykluczyć wpływu amfoterycyny. Pacjentów z nieprawidłowymi wynikami testów czynności wątroby należy dokładnie obserwować i należy rozważyć zaprzestanie leczenia w przypadku pogorszenia się czynności wątroby.

Działania niepożądane u dzieci są podobne do tych, które obserwuje się u dorosłych.

U pacjentów w podeszłym wieku częstotliwość występowania działań niepożądanych jest podobna jak u dorosłych w wieku poniżej 65 lat. Istotną różnicę stanowiły zwiększenie stężenia kreatyniny oraz duszność, obserwowane z większą częstotliwością u pacjentów w podeszłym wieku, po podaniu amfoterycyny B zarówno w postaci niezwiązanej, jak i w kompleksach lipidowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa,

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309,

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowane dawkowanie do 10 mg/kg mc./dobę nie powodowało objawów toksyczności zależnej od dawki.

Objawy przedawkowania produktu Abelcet były takie same, jak objawy obserwowane w badaniach klinicznych po zastosowaniu w dawkach standardowych (patrz punkt 4.8). Ponadto napad padaczkowy i rzadkoskurcz wystąpiły u jednego dziecka, które otrzymało dawkę 25 mg/kg mc.

W razie przedawkowania należy uważnie obserwować stan pacjenta (szczególnie czynność układu oddechowego i serca, nerek i wątroby, a także liczbę krwinek i stężenie elektrolitów w surowicy) i w razie konieczności zastosować leczenie objawowe. Jak dotychczas nie ma swoistego antidotum na amfoterycynę B.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego – antybiotyki.
Kod ATC: J 02 AA 01

Abelcet zawiera lek przeciwgrzybiczy, amfoterycynę B, w kompleksie z dwoma fosfolipidami. Amfoterycyna B jest makrocyclicznym, polienowym antybiotykiem przeciwgrzybiczym o szerokim zakresie działania, wytwarzanym przez *Streptomyces nodosus*. Amfoterycyna B wiąże się poprzez lipofilną część cząsteczki z fosfolipidami w strukturę podobną do wstążki.

Mechanizm działania

Amfoterycyna B, czynna substancja przeciwgrzybicza zawarta w produkcie Abelcet, może działać grzybobójczo lub grzybobójczo, zależnie od jej stężenia i od wrażliwości grzybów. Działanie leku polega prawdopodobnie na wiązaniu ergosterolu zawartego w błonach komórkowych grzybów, powodując ich uszkodzenie. Wskutek tego następuje wyciek zawartości komórek, a następnie ich obumieranie. Równoczesne wiązanie się leku ze sterolami komórek człowieka może powodować toksyczność, chociaż amfoterycyna B ma większą zdolność wiązania ergosterolu komórek grzybów niż cholesterolu komórek ludzkich.

Działanie mikrobiologiczne

Amfoterycyna B działa *in vitro* na grzyby chorobotwórcze, w tym *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*, *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* oraz *Histoplasma capsulatum*. Większość szczepów jest hamowana przez amfoterycynę B w stężeniu 0,03-1 µg/mL. Amfoterycyna B działa słabo lub nie działa wcale na bakterie i wirusy. Działanie przeciwgrzybicze amfoterycyny B w kompleksie z lipidami jest *in vitro* porównywalna do działania amfoterycyny B. Jednakże działanie produktu Abelcet *in vitro* nie musi być takie samo jak w zakażonym organizmie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Amfoterycyna B zawarta w produkcie Abelcet jest związana z fosfolipidami. Właściwości farmakokinetyczne amfoterycyny B w kompleksie lipidowym oraz niezwiązanej amfoterycyny B są różne. Badania farmakokinetyczne przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że po podaniu produktu Abelcet stężenie amfoterycyny B było najwyższe w wątrobie, śledzionie i w płucach. Amfoterycyna B w postaci kompleksu lipidowego szybko przenika do tkanek. Stosunek stężenia leku w tkankach do stężenia we krwi zwiększał się nieproporcjonalnie do dawki, co świadczy o tym, że eliminacja leku z tkanek była opóźniona. Maksymalne stężenie amfoterycyny B we krwi było mniejsze po podaniu produktu Abelcet niż po podaniu równoważnej ilości amfoterycyny B niezwiązanej. Poziom leku w tkankach był znacznie niższy po podawaniu amfoterycyny B niezwiązanej niż podczas stosowania amfoterycyny w postaci kompleksu lipidowego. Jednak doświadczenia na psach wykazały, że amfoterycyna B osiągała 20-krotnie wyższe stężenia

w nerce, jeśli była podana w postaci niezwiązanej niż po podaniu w porównywalnych dawkach w postaci kompleksu lipidowego.

Farmakokinetyka amfoterycyny B z produktu Abelcet we krwi została określona u pacjenta ze śluzówkowo-skrótną postacią leishmaniozy. Średnie wartości parametrów farmakokinetycznych po podaniu w dawce 5 mg/kg mc. na dobę były następujące:

	Amfoterycyna B w produkcie Abelcet
Dawka [mg/kg mc./dobę]	5
Maksymalne stężenie we krwi (C_{max}) [$\mu\text{g/mL}$]	1,7
Pole pod krzywą czas-stężenie (AUC_{0-24}) [$\mu\text{g} \times \text{h/mL}$]	9,5
Klirens [$\text{mL/h} \times \text{kg}$]	211
Objętość dystrybucji (V_d) [l/kg]	2286
Okres półtrwania ($T_{1/2}$) [h]	173,4

Duży klirens i duża objętość dystrybucji amfoterycyny B w kompleksie lipidowym powodują, że współczynnik AUC ma stosunkowo niską wartość. Wyniki te są zgodne z danymi z badań przedklinicznych, wykazującymi wysokie stężenie leku w tkankach. Kinetyka amfoterycyny B w kompleksie lipidowym ma przebieg liniowy, a pole pod krzywą AUC wzrasta proporcjonalnie do dawki.

Szczegóły dotyczące dystrybucji w tkankach i metabolizmu amfoterycyny B w postaci kompleksu lipidowego u człowieka oraz mechanizmy zmniejszonej toksyczności tej postaci leku nie są do końca zrozumiałe. Następujące dane uzyskano w czasie sekcji pacjenta, u którego przeprowadzono transplantację serca i który otrzymał produkt Abelcet w dawce 5,3 mg/kg mc. przez 3 kolejne dni bezpośrednio przed zgonem:

Narząd	Stężenie produktu Abelcet w tkankach, wyrażone jako stężenie amfoterycyny B [mg/kg mc.]
Śledziona	290
Płuco	222
Wątroba	196
Nerka	6,9
Węzły chłonne	7,6
Serce	5
Mózg	1,6

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Szczegółowe badania toksyczności ostrej, przeprowadzone na gryzoniach, wykazały, że amfoterycyna B w kompleksie lipidowym była od 10- do 20-krotnie mniej toksyczna niż amfoterycyna B w postaci niezwiązanej. Badania toksyczności przewlekłej na psach, trwające 2-4 tygodnie, wykazały, że w przeliczeniu na mg/kg mc. amfoterycyna w postaci kompleksu lipidowego była od 8 do 10-krotnie mniej nefrotoksyczna niż amfoterycyna B w postaci niezwiązanej. Zmniejszona nefrotoksyczność była prawdopodobnie wynikiem mniejszego stężenia leku w nerkach.

Od chwili wprowadzenia do leczenia amfoterycyny B w kompleksie lipidowym nie zanotowano w związku ze stosowaniem leku żadnych przypadków karcinogenności, mutagenności, działania teratogenego ani innego niepożądanego wpływu leku na płodność. Nie wykazano mutagenności amfoterycyny B w kompleksie lipidowym *in vivo* w teście mikrojaderkowym u myszy, *in vitro* w

teście mutacji u bakterii oraz linii chłoniaków i w teście cytogenetycznym *in vivo*. Nie wykazano działania teratogennego u myszy i królików.

Fosfolipidy są podstawowym składnikiem błony komórek ludzkich. Codziennie przeciętna dieta dostarcza kilku gramów fosfolipidów. Nie ma dowodów na to, że fosfolipidy znajdujące się w produkcie, w tym DMPC i DMPG, są karcinogenne, mutagenne lub teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L- α -dimirystoilofosfatydylocholina (DMPC)

L- α -dimirystoilofosfatydyloglicerol (w postaci soli sodowej i amonowej) (DMPG)

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu Abelcet nie należy mieszać z innymi lekami ani elektrolitami.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2-8°C. Nie zamrażać. Przechowywać w zewnętrznym pudełku tekturowym.

Rozcieńczone roztwory można przechowywać 24 godziny w lodówce, tj. w temperaturze 2-8°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki szklane zawierające po 20 mL roztworu (100 mg amfoterycyny B w kompleksach lipidowych). Fiolka jest zabezpieczona gumowym korkiem i aluminiowym kapslem. Fiolki pakowane są po 2 sztuki lub po 10 sztuk, razem z igłami z filtrami, w pudełka tekturowe.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt Abelcet jest jałową, apirogeną zawiesiną, tylko do podawania w infuzji dożylniej, po uprzednim rozcieńczeniu.

Sporządzanie zawiesiny do infuzji

NA WSZYSTKICH ETAPACH PRZYGOTOWYWANIA PRODUKTU ABELCET DO PODANIA NALEŻY STOSOWAĆ TECHNIKI ASEPTYCZNE, PONIEWAŻ PRODUKT NIE ZAWIERA SUBSTANCJI BAKTERIOSTATYCZNYCH ANI KONSERWUJĄCYCH.

Należy odczekać, aż zawiesina uzyska temperaturę pokojową. Łagodnie wstrząsnąć fiolką, aby nie pozostał na dnie nawet ślad żółtego osadu. Pobrać odpowiednią dawkę produktu Abelcet z odpowiedniej liczby fiolek do jednej lub kilku jałowych strzykawek o pojemności 20 mL, za pomocą igieł nr 17 do 19. Po napełnieniu strzykawek produktem Abelcet należy zdjąć z nich igły i założyć 5 mikronowe, wysoko przepływowe igły z filtrami, dołączone do każdej fiolki. Następnie wprowadzić igłę osadzoną na strzykawce do worka infuzyjnego, zawierającego 5% roztwór

glukozy do infuzji i całą zawartość strzykawki wstrzyknąć do worka ręcznie lub za pomocą pompy infuzyjnej. Końcowe stężenie płynu infuzyjnego powinno wynosić 1 mg/mL.

Przed zastosowaniem u dzieci lub u pacjentów z chorobami układu krążenia produkt można rozcieńczyć 5% roztworem glukozy do infuzji, do uzyskania końcowego stężenia płynu infuzyjnego 2 mg/mL. Nie należy podawać infuzji w 5% roztworze glukozy, jeśli stwierdzi się w tym roztworze jakiegokolwiek ciała obce. Fiolki są jednorazowego użytku. Nie zużytą część ich zawartości należy wyrzucić. Infuzji należy dokonywać za pomocą pompy infuzyjnej.

NIE ROZCIEŃCZAĆ ZAWIESINY ROZTWORAMI CHLORKU SODU, NIE MIESZAĆ Z INNYMI LEKAMI ANI ELEKTROLITAMI.

Zgodność produktu Abelcet z powyższymi substancjami nie została ustalona. Produkt Abelcet należy podawać za pomocą nowego zestawu do infuzji. Jeśli to nie jest możliwe, aparat do infuzji, którym wcześniej podano inny lek, należy przepłukać 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań.

Rozcieńczoną, gotową do infuzji zawiesinę produktu Abelcet można przechowywać przed użyciem przez okres do 24 godzin w temperaturze 2-8°C. Przed użyciem należy dobrze wstrząsnąć. Nie przechowywać do późniejszego użycia.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

9739

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06.01.2003 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.01.2012 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO