

*A*BEICE I

ABELCET® (Amphotericin B Lipid Complex Injection)

ABELCET® is a sterile, pyrogen-free suspension for intravenous infusion. ABELCET® consists of amphotericin B complexed with two phospholipids in a 1:1 drug-to-lipid molar ratio. The two phospholipids, L- α -dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC) and $L-\alpha$ -dimyristoylphosphatidylglycerol (DMPG), are present in a 7:3 molar ratio. ABELCET® is yellow and opaque in appearance, with a pH of 5 - 7.

NOTE: Liposomal encapsulation or incorporation in a lipid complex can substantially affect a drug's functional properties relative to those of the unencapsulated or nonlipidassociated drug. In addition, different liposomal or lipid-complexed products with a common active ingredient may vary from one another in the chemical composition and physical form of the lipid component. Such differences may affect functional properties of these drug products.

Amphotericin B is a polyene, antifungal antibiotic produced from a strain of *Streptomyces* nodosus. Amphotericin B is designated chemically as [1R-(1R*, 3S*, 5R*, 6R*, 9R*, 11R*, 15S*. 16R*. 17R*. 18S*, 19E, 21E, 23E, 25E, 27E, 29E, 31E, 33R*, 35S*, 36R*, 37S*)]-33-[(3-Amino-3, 6-dideoxy-β-Dmannopyranosyl) oxy]-1,3,5,6,9,11,17,37-octahydroxy--15.16.18-trimethyl-13-oxo-14.39-dioxabicyclo[33,3,1]- nonatriaconta-19,-21,-23,-25,-27,-29-31-hentaene-36-carboxylic acid

It has a molecular weight of 924.09 and a molecular formula of $C_{47}H_{73}NO_{17}$. The structural formula is:

ABELCET® is provided as a sterile, opaque suspension in 20 mL glass, single-use vials. Each mL vial contains 100 mg of amphotericin B (see DOSAGE AND ADMINISTRATION), and

20 mL viai contains 100 mg of amphotericin B (see DOSA	GE AND	ADMINISTRATION AND ADMINISTRATIO
each mL of ABELCET® contains:		
Amphotericin B USP	5	mg
L-α-dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC)	3.4	mg
L-α-dimyristoylphosphatidylglycerol (DMPG)	1.5	mg
Sodium Chloride	9	mg
Water for Injection USP, q.s. 1 mL	1	

MICROBIOLOGY **Mechanism of Action**

The active component of ABELCET®, amphotericin B, acts by binding to sterols in the cell membrane of susceptible fungi, with a resultant change in the permeability of the membrane. Mammalian cell membranes also contain sterols, and damage to human cells is believed to occur through the same mechanism of action.

Activity in vitro and in vivo ABELCET® shows in vitro activity against Aspergillus sp. (n=3) and Candida sp. (n=10), with MICs generally <1 µg/mL. Depending upon the species and strain of *Aspergillus* and *Candida* tested, significant *in vitro* differences in susceptibility to amphotericin B have been reported (MICs ranging from 0.1 to >10 μg/mL). However, standardized techniques for susceptibility testing for antifungal agents have not been established, and results of susceptibility studies do not necessarily correlate with clinical outcome.

ABELCET® is active in animal models against Aspergillus fumigatus, Candida albicans, C. guillermondii, C. stellatoideae, and C. tropicalis, Cryptococcus sp., Coccidioidomyces sp., Histoplasma sp., and Blastomyces sp. in which end-points were clearance of microorganisms from target organ(s) and/or prolonged survival of infected animals. Drug Resistance

Fungal species with decreased susceptibility to amphotericin B have been isolated after serial passage in culture media containing the drug, and from some patients receiving prolonged therapy. Although the relevance of drug resistance to clinical outcome has not been established, fungal species which are resistant to amphotericin B may also be resistant to ABELCET®

CLINICAL PHARMACOLOGY Pharmacokinetics

The assay used to measure amphotericin B in the blood after the administration of ABELCET® does not distinguish amphotericin B that is complexed with the phospholipids of ABELCET® from amphotericin B that is uncomplexed.

The pharmacokinetics of amphotericin B after the administration of ABELCET® are nonlinear. Volume of distribution and clearance from blood increase with increasing dose of ABELCET®, resulting in less than proportional increases in blood concentrations of amphotericin B over a dose range of 0.6-5 mg/kg/day. The pharmacokinetics of amphotericin B in whole blood after the administration of ABELCET® and amphotericin B desoxycholate are:

Pharmacokinetic Parameters of Amphotericin B in Whole Blood in Patients Administered Multiple Doses of ABELCET® or Amphotericin B Desoxycholate

Pharmacokinetic Parameter	5 mg/	kg/	BELCET day for ean <u>+</u> S	5-7 days	0.6 mg/k	cg/da	tericin ly for 4 1 <u>+</u> SD	12 days ^a
Peak Concentration (µg/mL)	1.7	±	0.8	(n=10)b	1.1	<u>+</u>	0.2	(n=5)
Concentration at End of Dosing Interval (µg/mL)	0.6	±	0.3	(n=10)b	0.4	±	0.2	(n=5)
Area Under Blood Concentration Time Curve (AUC _{0-24h}) (μg*h/mL)	14	±	7	(n=14)b,c	17.1	±	5	(n=5)
Clearance (mL/h*kg)	436	$\underline{+}$	188.5	(n=14)b,c	38	\pm	15	(n=5)
Apparent Volume of Distribution (Vd _{area}) (L/kg)	131	±	57.7	(n=8) ^c	5	±	2.8	(n=5)
Terminal Elimination Half-Life (h)	173.4	$\underline{\tt +}$	78	(n=8) ^c	91.1	±	40.9	(n=5)
Amount Excreted in Urine Over 24 h After Last Dose (% of dose) ^d	0.9	±	0.4	(n=8)¢	9.6	±	2.5	(n=8)

^a Data from patients with mucocutaneous leishmaniasis. Infusion rate was 0.25 mg/kg/h. ^b Data from studies in patients with cytologically proven cancer being treated with chemotherapy or neutropenic patients with presumed or proven fungal infection. Infusion rate was 2.5 mg/kg/h. Data from patients with mucocutaneous leishmaniasis. Infusion rate was 4 mg/kg/h. d Percentage of dose excreted in 24 hours after last dose.

The large volume of distribution and high clearance from blood of amphotericin B after the administration of ABELCET® probably reflect uptake by tissues. The long terminal elimination half-life probably reflects a slow redistribution from tissues. Although amphotericin B is excreted slowly, there is little accumulation in the blood after repeated dosing. AUC of amphotericin B increased approximately 34% from day 1 after the administration of ABELCET® 5 mg/kg/day for 7 days. The effect of gender or ethnicity on the pharmacokinetics of ABELCET® has not been studied.

Tissue concentrations of amphotericin B have been obtained at autopsy from one heart transplant patient who received three doses of ABELCET® at 5.3 mg/kg/days

Co	oncentration in Human Tissues
Organ	Amphotericin B Tissue Concentration (μg/g)
Spleen	290
Lung	222
Liver	196
Lymph Node	7.6
Kidney	6.9
Heart	5
Brain	1.6

This pattern of distribution is consistent with that observed in preclinical studies in dogs in which greatest concentrations of amphotericin B after ABELCET® administration were observed in the liver, spleen, and lung; however, the relationship of tissue concentrations of amphotericin B to its biological activity when administered as ABELCET® is unknown.

Special Populations

antifungal agents.

Hepatic Impairment: The effect of hepatic impairment on the disposition of ABELCET® is not known.

Renal Impairment: The effect of renal impairment on the disposition of ABELCET® is not known. The effect of dialysis on the elimination of ABELCET® has not been studied; however, amphotericin B is not removed by hemodialysis when administered as amphotericin B desoxycholate. Pédiatric and Elderly Patients: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of pediatric

patients (≤16 years of age) and elderly patients (≥65 years of age) have not been studie

INDICATIONS AND USAGE ABELCET® is indicated for the treatment of invasive fungal infections in patients who are

refractory to or intolerant of conventional amphotericin B therapy. This is based on open-label treatment of patients judged by their physicians to be intolerant to or failing conventional amphotericin B therapy (See DESCRIPTION OF CLINICAL STUDIES).

DESCRIPTION OF CLINICAL STUDIES Fungal Infections

Data from 473 patients were pooled from three open-label studies in which ABELCET® was provided for the treatment of patients with invasive fungal infections who were judged by their physicians to be refractory to or intolerant of conventional amphotericin B, or who had preexisting nephrotoxicity. Results of these studies demonstrated effectiveness of ABELCET®

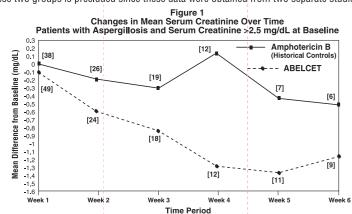
in the treatment of invasive fungal infections as a second line therapy.

Patients were defined by their individual physician as being refractory to or failing conventional amphotericin B therapy based on overall clinical judgement after receiving a minimum total dose of 500 mg of amphotericin B. Nephrotoxicity was defined as a serum creatinine that had increased to >2.5 mg/dL in adults and >1.5 mg/dL in pediatric patients, or a creatinine clearance of <25 mL/min while receiving conventional amphotericin B therapy. Of the 473 patients, four were enrolled more than once; each enrollment contributed separately to the denominator. The median age was 39 years (range of <1 to 93 years); 307 patients were male and 166 female. Patients were Caucasian (381, 81%), African-American

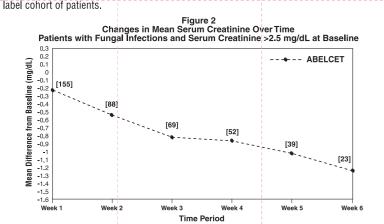
(41, 9%), Hispanic (27, 6%), Asian (10, 2%), and various other races (14, 3%). The median baseline neutrophil count was 4,000 PMN/mm³; of these, 101 (21%) had a baseline neutrophil count <500/mm³. Two-hundred eighty-two patients of the 473 patients were considered evaluable for response to therapy; the other 191 patients were excluded on the basis of unconfirmed diagnosis, ng factors, concomitant systemic antifungal therapy, or receiving 4 doses or less of ABELCET®. For evaluable patients, the following fungal infections were treated (n=282):

aspergillosis (n=111), candidiasis (n=87), zygomycosis (n=25), cryptococcosis (n=16), and fusariosis (n=11). There were fewer than 10 evaluable patients for each of several other fungal For each type of fungal infection listed above there were some patients successfully treated. However, in the absence of controlled studies it is unknown how response would have compared to either continuing conventional amphotericin B therapy or the use of alternative

Renal Function: Patients with aspergillosis who initiated treatment with ABELCET® when serum creatinine was above 2.5 mg/dL experienced a decline in serum creatinine during treatment (Figure 1). Serum creatinine levels were also lower during treatment with ABELCET® when compared to the serum creatinine levels of patients treated with conventional amphotericin B in a retrospective historical control study. Meaningful statistical testing of the differences between these two groups is precluded since these data were obtained from two separate studies.



[]= Number of patients at each time point. Note: These curves do not represent the clinical course of a given patient, but that of an open-



[]= Number of patients at each time point. Note: These curves do not represent the clinical course of a given patient, but that of an open-

In a randomized study of ABELCET® for the treatment of invasive candidiasis in patients with normal baseline renal function, the incidence of nephrotoxicity was significantly less for ABELCET® at a dose of 5 mg/kg/day than for conventional amphotericin B at a dose of 0.7 mg/kg/day. Despite generally less nephrotoxicity of ABELCET® observed at a dose of 5 mg/kg/day

compared with conventional amphotericin B therapy at a dose range of 0.6-1 mg/kg/day, dose-limiting renal toxicity may still be observed with ABELCET®. Renal toxicity of doses greater than 5 mg/kg/day of ABELCET® has not been formally studied.

CONTRAINDICATIONS

ABELCET® is contraindicated in patients who have shown hypersensitivity to amphotericin B or any other component in the formulation.

Anaphylaxis has been reported with amphotericin B desoxycholate and other amphotericin B-containing drugs. Anaphylaxis has been reported with ABELCET® with an incidence rate of <0.1%, If severe respiratory distress occurs, the infusion should be immediately discontinued. The patient should not receive further infusions of ABELCET®.

General: As with any amphotericin B-containing product, during the initial dosing of ABELCET®, the drug should be administered under close clinical observation by medically

Acute reactions including fever and chills may occur 1 to 2 hours after starting an intravenous infusion of ABELCET®. These reactions are usually more common with the first few doses of ABELCET® and generally diminish with subsequent doses. Infusion has been rarely associated with hypotension, bronchospasm, arrhythmias, and shock.

Laboratory Tests: Serum creatinine should be monitored frequently during ABELCET® therapy (see ADVERSE REACTIONS). It is also advisable to regularly monitor liver function, serum electrolytes (particularly magnesium and potassium), and complete blood counts. Drug Interactions: No formal clinical studies of drug interactions have been conducted with

ABELCET®. However, when administered concomitantly, the following drugs are known to interact with amphotericin B; therefore, the following drugs may interact with ABELCET® Antineoplastic agents: Concurrent use of antineoplastic agents and amphotericin B may enhance the potential for renal toxicity, bronchospasm, and hypotension. Antineoplastic agents

should be given concomitantly with ABELCET® with great caution. Corticosteroids and corticotropin (ACTH): Concurrent use of corticosteroids and corticotropin (ACTH) with amphotericin B may potentiate hypokalemia which could predispose the patient to cardiac dysfunction. If used concomitantly with ABELCET®, serum electrolytes and cardiac function should be closely monitored.

Cyclosporin A: Data from a prospective study of prophylactic ABELCET® in 22 patients undergoing bone marrow transplantation suggested that concurrent initiation of cyclosporin A and ABELCET® within several days of bone marrow ablation may be associated with increased

Digitalis glycosides: Concurrent use of amphotericin B may induce hypokalemia and may potentiate digitalis toxicity. When administered concomitantly with ABELCET®, serum potassium levels should be closely monitored.

Flucytosine: Concurrent use of flucytosine with amphotericin B-containing preparations may increase the toxicity of flucytosine by possibly increasing its cellular uptake and/or impairing its renal excretion. Flucytosine should be given concomitantly with ABELCET® with caution.

Imidazoles (e.g., ketoconazole, miconazole, clotrimazole, fluconazole, etc.): Antagonism between amphotericin B and imidazole derivatives such as miconazole and ketoconazole, which inhibit ergosterol synthesis, has been reported in both in vitro and in vivo animal studies. The clinical significance of these findings has not been determined

Leukocyte transfusions: Acute pulmonary toxicity has been reported in patients receiving intravenous amphotericin B and leukocyte transfusions. Leukocyte transfusions and ABELCET should not be given concurrently.

Other nephrotoxic medications: Concurrent use of amphotericin B and agents such as aminoglycosides and pentamidine may enhance the potential for drug-induced renal toxicity. Aminoglycosides and pentamidine should be used concomitantly with ABELCET® only with great caution. Intensive monitoring of renal function is recommended in patients requiring any combination of nephrotoxic medications.

Skeletal muscle relaxants: Amphotericin B-induced hypokalemia may enhance the curariform effect of skeletal muscle relaxants (e.g., tubocurarine) due to hypokalemia. When administered concomitantly with ABELCET®, serum potassium levels should be closely monitored.

Zidovudine: Increased myelotoxicity and nephrotoxicity were observed in dogs when either ABELCET® (at doses 0.16 or 0.5 times the recommended human dose) or amphotericin B desoxycholate (at 0.5 times the recommended human dose) were administered concomitantly with zidovudine for 30 days. If zidovudine is used concomitantly with ABELCET®, renal and hematologic function should be closely monitored.

Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility: No long-term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential of ABELCET®. The following in vitro (with and without metabolic activation) and in vivo studies to assess ABELCET® for mutagenic potential were conducted: bacterial reverse mutation assay, mouse lymphoma forward mutation assay, chromosomal aberration assay in CHO cells, and *in vivo* mouse micronucleus assay. ABELCÉT® was found to be without mutagenic effects in all assay systems. Studies demonstrated that ABELCET® had no impact on fertility in male and female rats at doses up to 0.32 times the recommended human dose (based on body surface area considerations).

Pregnancy: There are no reports of pregnant women having been treated with ABELCET® Teratogenic Effects. Pregnancy Category B: Reproductive studies in rats and rabbits at doses of ABELCET® up to 0.64 times the human dose revealed no harm to the fetus. Because animal reproductive studies are not always predictive of human response, and adequate and wellcontrolled studies have not been conducted in pregnant women. ABELCET® should be used during pregnancy only after taking into account the importance of the drug to the mother.

Nursing Mothers: It is not known whether ABELCET® is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in breast-fed infants from ABELCET®, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

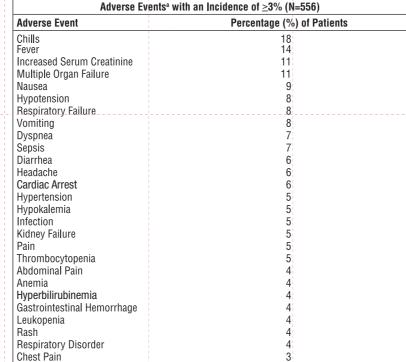
Pediatric Use: One hundred eleven children (2 were enrolled twice and counted as separate patients), age 16 years and under, of whom 11 were less than 1 year, have been treated with ABELCET® at 5 mg/kg/day in two open-label studies and one small, prospective, single-arm study. In one single-center study, 5 children with hepatosplenic candidiasis were effectively treated with 2.5 mg/kg/day of ABELCET®. No serious unexpected adverse events have been reported.

Geriatric Use: Forty-nine elderly patients, age 65 years or over, have been treated with ABELCET® at 5 mg/kg/day in two open-label studies and one small, prospective, single-arm study. No serious unexpected adverse events have been reported.

ADVERSE REACTIONS

The total safety data base is composed of 921 patients treated with ABELCET® (5 patients were enrolled twice and counted as separate patients), of whom 775 were treated with 5 mg/kg/day. Of these 775 patients, 194 patients were treated in four comparative studies; 25 were treated in openlabel, non-comparative studies; and 556 patients were treated in an open-label, emergencyuse program. Most had underlying hematologic neoplasms, and many were receiving multiple concomitant medications. Of the 556 patients treated with ABELCET®, 9% discontinued treatment due to adverse events regardless of presumed relationship to study drug.

In general, the adverse events most commonly reported with ABELCET® were transient chills and/or fever during infusion of the drug.



^a The causal association between these adverse events and ABELCET® is uncertain

The following adverse events have also been reported in patients using ABELCET® in openlabel, uncontrolled clinical studies. The causal association between these adverse events and ABELCET® is uncertain

Body as a whole: malaise, weight loss, deafness, injection site reaction including inflammation Allergic: bronchospasm, wheezing, asthma, anaphylactoid and other allergic reactions Cardiopulmonary: cardiac failure, pulmonary edema, shock, myocardial infarction, hemoptysis, tachypnea, thrombophlebitis, pulmonary embolus, cardiomyopathy, pleural effusion, arrhythmias including ventricular fibrillation.

Dermatological: maculopapular rash, pruritus, exfoliative dermatitis, erythema multiforme Gastrointestinal: acute liver failure, hepatitis, jaundice, melena, anorexia, dyspepsia, cramping epigastric pain, veno-occlusive liver disease, diarrhea, hepatomegaly, cholangitis, cholecystitis Hematologic: coagulation defects, leukocytosis, blood dyscrasias including eosinophilia Musculoskeletal: myasthenia, including bone, muscle, and joint pains

Neurologic: convulsions, tinnitus, visual impairment, hearing loss, peripheral neuropathy transient vertigo, diplopia, encephalopathy, cerebral vascular accident, extrapyramidal syndrome and other neurologic symptoms *Úrogenital:* oliguria, decreased renal function, anuria, renal tubular acidosis, impotence, dysuria

Serum electrolyte abnormalities: hypomagnesemia, hyperkalemia, hypocalcemia, hypercalcemia Liver function test abnormalities: increased AST, ALT, alkaline phosphatase, LDH Renal function test abnormalities: increased BUN Other test abnormalities: acidosis, hyperamylasemia, hypoglycemia, hyperglycemia,

hyperuricemia, hypophosphatemia OVERDOSAGE

Amphotericin B desoxycholate overdose has been reported to result in cardio-respiratory arrest. Fifteen patients have been reported to have received one or more doses of ABELCET® between 7-13 mg/kg. None of these patients had a serious acute reaction to ABELCET®. If an overdose is suspected, discontinue therapy, monitor the patient's clinical status, and administer supportive therapy as required. ABELCET® is not hemodialyzable.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

account the overall clinical condition of the patient

Nausea and Vomiting

The recommended daily dosage for adults and children is 5 mg/kg given as a single infusion. ABELCET® should be administered by intravenous infusion at a rate of 2.5 mg/kg/h. If the infusion time exceeds 2 hours, mix the contents by shaking the infusion bag every 2 hours. Renal toxicity of ABELCET®, as measured by serum creatinine levels, has been shown to be dose dependent. Decisions about dose adjustments should be made only after taking into

Preparation of Admixture for Infusion: Shake the vial gently until there is no evidence of any yellow sediment at the bottom. Withdraw the appropriate dose of ABELCET® from the required number of vials into one or more sterile syringes using an 18-gauge needle. Remove the needle from each syringe filled with ABELCET® and replace with the 5-micron filter needle supplied with each vial. Each filter needle may be used to filter the contents of up to four 100 mg vials. Insert the filter needle of the syringe into an IV bag containing 5% Dextrose Injection USP and empty the contents of the syringe into the bag. The final infusion concentration should be 1 mg/mL For pediatric patients and patients with cardiovascular disease the drug may be diluted with 5% Dextrose Injection to a final infusion concentration of 2 mg/mL, Before infusion, shake the bag until the contents are thoroughly mixed. Do not use the admixture after dilution with 5% Dextrose Injection if there is any evidence of foreign matter. Vials are for single use. Unused material should be discarded. Aseptic technique must be strictly observed throughout handling

of ABELCET®, since no bacteriostatic agent or preservative is present. DO NOT DILUTE WITH SALINE SOLUTIONS OR MIX WITH OTHER DRUGS OR ELECTROLYTES as the compatibility of ABELCET® with these materials has not been established. An existing intravenous line should be flushed with 5% Dextrose Injection before infusion of ABELCET®, or a separate infusion line should be used. DO NOT USE AN IN-LINE FILTER. -for-use admixture is stable for un to 4:

6 hours at room temperature.

Single-use vials along with 5-micron filter needles are individually packaged. 100 mg of ABELCET® in 20 mL of suspension NDC 57665-101-41

Prior to admixture, ABELCET® should be stored at 2° to 8°C and protected from exposure to light. Do not freeze. ABELCET® should be retained in the carton until time of use. The admixed ABELCET® and 5% Dextrose Injection may be stored for up to 48 hours at 2° to 8°C and an additional 6 hours at room temperature. Do not freeze. Any unused material should be

U.S. Patent Nos. 4,973,465 5,616,334

6.406.713

Manufacturer: Sigma-Tau PharmaSource, Inc., Indianapolis, IN, USA Marketing Authorization Holder: Acino France SAS, 76-78, Avenue du Midi, 63800 Cournon d'Auvergne, France This leaflet was last approved on: March 2013



Profile Name: ABE-PIL-BR-V3 **Profile Kev** All Over Varnish Unless Marked Component: Style: Single Language W 9.0 x H 27.0 ' **Dimensions:** W 228.6 x H 685.8 mm Non Print W 1.5 x H 3.0 " **Folded Size:** Fold Area W 38.1 x H 76.2 mm Abelcet **Product:** Markets: Brazil Version: 03 Varnish Free 10 Jul 09 Perforation Date: Area

Acino Pharma AG	ProgNr.:	31311-3815	GUT ZUM	DRUCK
Format: 228.6x685.8 mm ZAZ: gelieferte Kunden-Stanzkontur	ZDB:	1020911-0003-ZDB-000-01		
	SA-Nr.:	4050011 / Jacqueline FRIEDL	Gut zum Druck	
ArtNr.: 31311-3815 Produkt: Albacet-100 IV Vial E/ARAB (PP)	SA SMK:	bauer@backstage / p3 / 02-NOV-15	Nochmals Proben	
Farben: Black	KD-Auftra	g:		
	/ /	Gewerbestrasse 11 CH-4123 Allschwil T +41 61 486 87 87	Datum:	Unterschrift:
Technische Farben: Profile		F +41 61 486 87 50		

Profile Name: ABE-PIL-BR-V3 **Profile Key** All Over Varnish Unless Marked Component: PIL Style: Single Language Dimensions: W 9.0 x H 27.0 ' W 228.6 x H 685.8 mm Non Print Folded Size: W 1.5 x H 3.0 " Fold Area W 38.1 x H 76.2 mm Abelcet Product: Markets: Brazil Version: Varnish Free Perforation 10 Jul 09 Area

Prog.-Nr.: 31311-3815

1020911-0003-ZDR-000-01

bauer@backstage / p3 / 02-NOV-15

RONDO CH-4123 Allschwil

Gewerbestrasse 11

T +41 61 486 87 87

4050011 / Jacqueline FRIEDL

ZDB:

SA-Nr.:

SA SMK:

KD-Auftrag:

Acino Pharma AG

Format: 228.6x685.8 mm

Art.-Nr.: **31311-3815**

Technische Farben: Profile

Farben: Black

ZAZ: gelieferte Kunden-Stanzkontur

Produkt: Albacet-100 IV Vial E/ARAB (PP)

GUT ZUM DRUCK

Unterschrift:

Gut zum Druck

Datum:

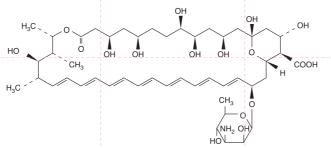
Nochmals Proben

(حقنة أمفوتيريسين ب مركّب شحمي) لتعريف

أبيلسيت مزيج معلّق معقّم، خال من مولّدات الحمى، للتسريب داخل الوريد. يتألف أبيلسيت من أمفوتيريسين ب مركّب مع اثنين من الشحوم الفوسفورية بنسبة جزيئي غرامي عقار/ شحوم 1:1. الشحمان الفوسفوريان، α - L (DMPC) - ديميريستويل فوسفاتيديل كولين فوسفاتيديل غليسيرول (DMPG)، موجودان بنسبة جزيئي غرامي 7:3. أبيلسيت أصفر اللون، غير شفاف، مع رقم هيدروجيني (pH) من 5-7. تنبيه: إن تغلف أو اندماج جسيمات شحمية في مركب شحمي قد يؤثر بشكل كبير على الخصائص الوظيفية للدواء مقارنة بخصائص الدواء غير المغلف أو غير المندمج مع مواد شحمية. بالإضافة الى ذلك، العديد من المستحضرات الشحيمية أو المركّبة من مواد شحمية وتحتوي على نفس المادة الفعالة قد تختلف في ما بينها بتركيبتها الكيميائية والشكل الفيزيائي للعنصر الشحمي. هذه الاختلافات يمكن أن تؤثر على الخصائص الوظيفية لهذه المستحضرات الدوائية.

أمفوتيريسين ب هو بوليين، مضاد حيوي ضد الفطر ناتج عن سلالة من الفطر السبحي العقدي (Streptomyces nodosus). أمفوتريسين ب يشار اليه كيميائياً كالأتي: [1R- ((1R*,3S*,5R*,6R*,9R*,11R*,15S*,16R*,17R*,18S*, 19E, 21E,23E,25E, 27E,29E,31E,33 R*,35S*,36R*,37S*)] - 33- $[\ (3-Amino-3,6-dideoxy-\ \beta-D-\ mannopyranosyl)\ oxy\]-1,\ 3,\ 5,\ 6,\ 9,\ 11,\ 17,\ 37-\ octahydroxy-15,\ 16,\ 18-\ trimethyl-13-\ oxo-14,\ 18-\ random{1}{2}-random{1}{2$ 39- dioxabicyclo[33.3.1] nonatriaconta-19, 21, 23, 25, 27, 29, 31- heptaene -36- carboxylic acid.

وزنه الجزيئي 924,09 وصيغته الجزيئية ${\rm C_{47}H_{73}NO_{17}}^{\dagger}$. الصيغة التركيبية:



أيبلسيت متوفر كمعلق معقّم، غير شفاف، داخل قارورة زجاجية سعة 20 مل ذات استعمال وحيد. كل قارورة 20 مل تحتوي على 100 ملغ من لأمفوتيريسين ب (راجع المقادير وطريقة الاستعمال)، وكل ميلليليترواحد من أبيلسيت يحتوي على: أمفوتريسين ب USP 3.4 ملغ (DMPC) دیمیریستویل فوسفاتیدیل کولین - α -L 1.5 ملغ α -L ديميريستويل فوسفاتيديل غليسيرول

9 ملغ

كلوريد الصوديوم ماء للحقن ، USP كمية كافية لـ 1 مل.

علم الاحياء المجهرية آلىة الفعالية

. فعالية العنصر الفعال في أبيلسيت، الأمفوتيريسين ب، تعود إلى ارتباطة بستيرولات غشاء خليّة الفطريات الحساسة مما يؤدي إلى تغيير في نفاذيَّة الغشاء. أغشية ۖ خلايا الثدييات أيضاً تحتوي على الستيرول، ويُعتقد أن التلف الذي يُطِّيب خلايا الإنسان ناتج عن نفس الآلية. in vitro وفي الجسم الحيّ in vitro

يُظهر أبيلسيت in vitro فعالية ضد فصائل الرشاشيات Aspergillus (عدد = 3) والمبيضات Candida (عدد = 10) مع أدنى تركيز مثبط MICs بشكل عام أقل من 1 ميكروغرام/مل. بحسب أجناس و فصائل الرشاشيات والمبيضات التي أُخضعت للاختبار، لوحظت فروقات ملحوظة in vitro في قابلية التأثر بالأمفوتيريسين ب (MICs تتراوح من 0.1 إلى أكثر من 10 ميكروغرام/مل). بما أنه لم يتم تثيبت معايير موحدة لتقنيات اختبار . قابلية تأثر الفطريات ،فإن نتائج دراسات الحساسية لا ترتبط بالضرورة بالنتيجة السريرية. أبيلسيت فعال في نماذج الحيوان ضد Aspergillus fumigatus و Aspergillus fumigatus و C. tropicalis و C. tropicalis و C. tropicalis و C. tropicalis و كالمسيت فعال في نماذج الحيوان ضد Blastomyces sp. و . Histoplasma sp. ، Coccidioidomyces sp. ، Cryptococcus sp حيث النتيجة النهائية كانت اختفاء كامل للجراثيم من الأعضاء المستهدفة و/أو بقاء الحيوانات المصابة حية لفترة طويلة.

تمّ عزل أنواع من الفطريات ذات حساسيّة منخفضة للأمفوتيريسين ب، بعد استنباط متسلسلٌ في وسيلة زرع تحتوي على الدواء، ومن بعض المرضى الذين يخضعون لعلاج طويل. بالرغم من عدم إثبات ارتباط مقاومة الدواء بالنتيجة السريرية ، قد تكون أنواع الفطريات المقاومة للأمفوتيريسين ب مقاومة أيضاً للأبيلسيت.

الدوئبات السريرية الحركية الدوائية

الاختبار المستخدم لقياس الأمفوتيريسين ب في الدم بعد تناول الأبيلسيت لا يميّز بين أمفوتيريسين ب المركب مع الشحوم الفوسفورية في أبيلسيت وبين أمفوتيريسين ب غير المركب. الحركية الدوائية للأمفوتيريسين ب بعد تناول الأبيلسيت هي غير خطية. حجم التوزع والإطراح من الدم يزداد مع ازدياد مقدار الأبيلسيت، مؤدياً الى تركيز في الدم للأمفوتيريسين ب أقل من الارتفاعات النسبية عند تناول مقدار يتراوح بين 0.6 و5 ملغ/كلغ/اليوم. الحركية الدوائية للأمفوتيريسين ب في كامل الدم بعد تناول الأبيلسيت والأمفوتيريسين ب ديزوكسيكولات هي كالأتي:

*	ة الدوائية للأمفوتيريسين ب في كامل متعددة من الأبيلسيت أو من الأمفو	
أمفوتيريسين ب 0.6 ملغ/كلغ/يوم لمدة 42 يوماً المعدّل£SD	أبيلسيت 5 ملغ/كلغ/يوم لمدة 5-7 أيام المعدّل ± SD	ثوابت القوة الحركية الدوائية
(n=5)_1.1_±_0.2	b(n=10) _1.7_ ±_0.8 _	ذروة التركيز-(_ميكروغرام/مل)
(n=5) 0.4 ± 0.2	^b (n=10) 0.6 ± 0.3	لتركيزعند نهاية فترة التجريع (ميكرو غرام/مل) لمنطقة تحت مخطط تركيز الدم - الوقت
(n=5) 17.1 ± 5	b,c (n=14) 14 ± 7	(AUC 0-24h) (میکروغرام* ساعة/ مل)
(n=5) 38 ± 15	^{b,c} (n=14) 436 ± 188.5	لتصفية (مل/ ساعة *كلغ)
(n=5) 5 ± 2.8	° (n=8) 131 ± 57.7	عجم التوزيع الظاهري (Vd _{area}) (ليتر/كلغ)
(n=5) 91.1 ± 40.9	c(n=8) 173.4 ± 78	صف عمر الإطراح النهائي (ساعة)
		لكمية المطروحة في البول خلال 24 ساعة بعد
(n=8) 9.6 ± 2.5	c(n=8) 0.9 ± 0.4	جرعة النهائية (% الجرعة) ^b

معطيات من مرضى مصابين بالليشمانيا الجلدي المخاطي. معدل التسريب الوريدي كان 25،0 ملغ/كلغ/ساعة. معطيات من دراسات على مصابين بسرطان مثبت بالفحص الخلوي وعولجوا بالعلاج الكيميائي أو على مرضى مصابين بنقص المتعادلات وبعدوى فطرية مثبتة أو مرجِّحة . معدل التسريب الوريدي كان 0.25 ملغ/كلغ/ساعة. معطيات من مرضى مصابين بالليشمانيا الجلدي المخاطي معدل التسريب الوريدي كان 4 ملغ/كلغ/ساعة. النسبة المئوية للجرعة المطروحة خلال 24 ساعة بعد الجرعة النهائية.

الحجم الكبير للتوزع والإطراح العالي من الدم للأمفوتيريسين ب بعد تناول الأبيلسيت قد يعكس الامتصاص من الانسجة. إن طول نصف عمر الإطراح قد يعكس إعادة توزع بطيئة من قبل الأنسجة. بالرغم من أن الأمفوتيريسين ب يُطرح ببطء، هنالك تراكم بسيط في الدم بعد إعطاء الجرعات مكررة. الـ AUC للأمفوتيريسين ب ارتفع % 34 تقريباً من اليوم الأول بعد تناول 5 ملغ/كلغ/يوم من الأبيلسيت لمدة 7 أيام. لم تتم دراسة تأثير الجنس أوالعرق على الحركية الدوائية الأبيلسيت. تمّ الحصول على تركيز الأمفوتيريسين با في الأنسجة بواسطة التشريح لمريض زرع له القلب وكان قد تناول 3 جرعات من الأبيلسيت 5.3

	التركيز في أنسجة الإنسان	
العضو	أمفوتسريسير	فوتسريسين ب
	التركيز (ميكروغ	(میکروغرام/غرام)
الطحال	290	
الرئة	222	
الكبد	196	
العقدة اللمفوية	7.6	
الكلية	6.9	
القلب	5	
الدماغ	1,6	

نمط التوزيع هذا بتوافق مع ما تمَّت ملاحظته في الدراسات ما قبل السريرية على الكلاب حيثُ لوحظت بعد تناول الأبيلسيت تركيزات عالية من الأمفوتيريسين ب في الكبد والطحال والرئة. غير أن العلاقة بين التركيزات النسيجية للأمفوتيريسين ب مع فاعليته البيولوجية عندما يعطى تحت شكل أبيلسيت غير معروفة. مجموعات خاصة

عجز كبدي: تأثير العجز الكبدي على مفعول الأبيلسيت غير معروف. عجز كلوى: تأثير العجز الكلوى على مفعول الأبيلسيت غير معروف. ليس هنالك دراسات عن تأثير الديلزة على طرح الأبيلسيت، مع العلم أن الديلزة لا تؤثر على إطراح الأمفوتيريسين عندما يُعطي على شكل أمفوتيريسين ب ديزوكسيكولات. الأطفال والمسنين: لم تتم دراسة القوة الحركية الدواتية و التأثير الدوائي لدى المرضى الصغار (أقل من 16 سنة) والمرضى الكبار (أكثر من

... يوصف أبيلسيت لمعالجة الإصابات الفطرية الانتشارية لدى المرضى الذين لا يتجاوبون مع العلاج التقليدي بواسطة الأمفوتيريسين ب أو الذين لا بحتملونه. يرتكز ذلك على علاج مفتوح المرضى قدر أطبائهم بعدم قدرتهم احتمال العلاج التقليدي بواسطة الأمفوتيريسين بأو عدم تجاوبهم

للعلاج (راجع وصف الدراسات السريرية). وصف الدراسات السريرية

الاصابات الفط بة ال معطبات ثلاث دراسات مفتوحة شملت 473 مريضاً بإصابات فطرية انتشارية عولجوا بالأبياسيت لأنه حسب رأي أطبائهم لا يتجاوبون مع العلاج التقليدي بواسطة الأمفوتيريسين ب أو لا يحتملونه ، أو كانوا لهم سوابق إصابة بالسميّة الكلوية أثبتت فعالية الأبيلسيت في معالجة الإصابات الفطرية الأنتشارية كعلاج بديل في مرحلة ثانية. استند الأطباء في قرارهم بأن مرضاهم لاً يتجاوبون مع العلاج التقليدي بواسطة الأمفوتيريسين ب أو لا يحتملونه على نتائج سريرية شاملة بعد تناولهم أدني جرعة من 500 ملغ من الأمفوتيريسين ب. السميّة الكلوية حدّدت بارتفاع الكرياتين المصلي الى أكثر من 2.5 ملغ/ ديسيليتر لدى البالغين وأكثر من 1.5 ملغ/ ديسيليتر لدي الأطفال، أو تصفية الكرياتينين أقل من 25 مل/دقيقة عند تلقّي العلاج التقليدي بواسطة الأمفوتيريسين ب. من ضمن ألد 473 مريضاً، أدخل أربعة منهم أكثر من مرة؛ كل إدخال ساهم بشكِل مستقل في القاسم المشترك. العمر الوسطي كان 39 سنة (المجال من أقل من سنة لغاية 93 سنة)؛ 307 مريضاً كانوا ذكوراً و 166 كانواً إناثاً. المرضى كانوا قوقازيون (381 ، %81)، وأفريقيون أميركيو ن (41) ، (98 مسانيون (27 ، 6%)، وأسبويون (10 ، 2%)، و عروق مختلفة أخرى (14 ، 3%). عدد العدلات الاساسية الوسطى كان 4000 /مم مكعب؛ من ضمنهم 101 (21%) كان عدد العدلات الاساسية الوسطى أقل من 500/مم مكعب. 282 مريضاً من ضمن الـ 473 مريضاً أعتبروا مؤهلون للتجاوب مع العلاج، الـ 191 مريضاً الآخرون استبعدوا بالاستناد إلى تشخيص غير مؤكد، أو

إلى عوامل مشوشة أو إلى تناول علاج نظامي مضاد للفطريات مشارك، أو إلى تناول 4 جرعات أو أقل من أبيلسيت. بالنسبة للمرضى المدرجين، الإصابات الفطرية التي تم معالجتها (n = 282) كانت: داء الرشاشياتAspergillus الإصابات داء المبيضات (n = 87) Candidiasis)، الفطور المقرنة Zygomycosis)، داء المكورات الخفية Cryptococcosis)، داء المغزليات الفطرية n = 11) fusariosis). بالنسبة للأنواع الفطرية الأخرى التي عولجت كان هناك أقل من 10 مرضى مدرجين لكل منها. لكل نوع من الإصابات الفطرية المذكورة أعلاه، هنالك بعض المرضى الذين نجحت معالجتهم. غير أنه في غياب الدراسات الضابطة، لا يعرف كيف

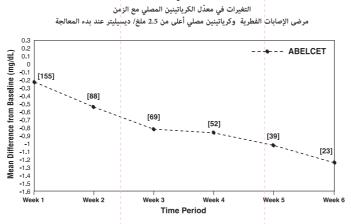
سوف تكون الاستجابة مقارنةً لو تواصل العلاج التقليدي بواسطة الأمفوتيريسين ب أو باستعمال مضادةً للفطريات بديلة. القصور الكلوي: مرضى داء الرشاشيات الدُّين بدأوا المعالجة بواسطة الأبيلسيت عندما كان الكرياتينين المصلي أعلى من 2.5 ملغ / ديسيليتر واجهوا انخفاضاً في الكرياتينين المصلي خلال فترة المعالجة (الشكل 1). مستويات الكرياتينين المصلي كانت أيضاً أقلّ خلال المعالجة بالأبيلسيت مقارنة ممستويات الكرياتينين المصلي لدى المرضى الذين

عولجوا بواسطة العلاج التقليدي بالأمفوتير يسين ب كما هو مبين في دراسات ضابطة سابقة. بما أن هذه المعطيات تم الحصول عليها من دراستين منفصلتين فإن ذلك يحول دون استنتاج إحصائي مجدي للفروقات بين هاتين المجموعتين.

التغيرات في معدِّل الكرياتينين المصلي مع الزمِّن مرضى داء الرشاشيات وكرياتينين مصلي أعلى من 2.5 ملغ/ ديسيليتر عند بدء المعالجة —■ Amphotericin B - -- ABELCET -0.8 -0.9 -1 -1.1

> [] = عدد المرضى عند كل زمن. تنبيه : هذه المخططات لا تمثل المسلك السريري لمريض معين، بل لجماعة من المرضى لدراسة مفتوحة

Week 4



[] = عدد المرضى عند كل زمن. تنبيه : هذه المخططات لا تمثل المسلك السريري لمريض معين، بل لجماعة من المرضى لدراسة مفتوحة

في دراسة عشوائية للأبيلسيت لمعالجة داء المبيضات الانتشاري لدى مرضى ذات وظيفة كلوية طبيعية عند بدء المعالجة، كانت نسبة حدوث سمَّية كلوية أدنى بشكل ملحوظ مع جرعة من 5 ملغ/كلغ/يوم من الأبيلسيت من جرعة من 0.7 ملغ/كلغ/يوم من الأمفوتيريسين ب التقليدي. بالرغم من أن السمية الكلوية مع أبيلسيت بجرعة 5 ملغ/كلغ/يوم هي أقل مقارنة مع العلاج التقليدي بواسطة الأمفوتيريسين ب بجرعة تتراوح بين 6.0 و 1 ملغ/كلغ/يوم، فمن الممكن أن تلاحظ السميّة الكلوية مع جرعات أدنى مع أبيلسيت. لم يتم رسمياً دراسة السميّة الكلوية للأبيلسيت مع جرعات تتجاوز 5 ملغ /كلغ/يوم.

يمنع استعمال أبيلسيت لدى المرضى الذين لديهم حساسية مفرطة للأمفوتيريسين ب أو لأي مكوَّن آخر في التركيبة.

أبلغ عن إعوار عند استعمال أمفوتيريسين ب ديزوكسيكولات وأدوية أخرى تحوي الأمفوتيريسين ب. أبلغ عن إعوار عند استعمال أبيلسيت مع نسبة حدوث أقلُّ من % 0.1 . في حال حدوث ضيق تنفسي شديد، يجب ايقاف التسريب الوريدي فوراً. يجب عدم إعطاء المريض حقن

قد تحِدث تفاعلات حادة تتضمن حمى وقشعريرة خلال الساعة أو الساعتين من بدء التسريبِ الوريدي للأبيلسيت. هذه التفاعلات هي عادة أكثر شيوعًا مع الجرعات القليلة الأولى من الأبيلسيت وتتدنَّى عادة مع الجرعات اللاحقة. نادراً ما سبب التسريب نقص الضغط الشرياني أو تشنج

كما هو الحال مع أي مستحضر يحتوي على الأمفوتيريسين ب، يجب إعطاء الجرعة الأولية من أبيلسيت تحت مراقبة سريرية دقيقة من قبل

يجب باستمرار مراقبة الكرياتينين المصلي خلال فترة المعالجة بأبيلسيت (راجع التأثيرات السلبية). كما أنه من المستحسن أيضاً مراقبة منتظمة لوظيفة الكبد والشوارد المصلية الكهربائية (خصوصاً المغنيزيوم والبوتاسيوم)، و صيغة الدم الكاملة.

ليس هناك دراسات سريرية رسمية للتداخلات الدوائية لأبيلسيت. غير أنه عند من المعروف أن الأدوية التالية تتفاعل مع الأمفوتيريسين ب عند

استعمالها مشاركة. ولذلك قد تتفاعل أيضاً مع أبيلسيت: مضادات نمو الأورام: الاستعمال في آن واحد الأدوية المضادة للأورام وأمفوتيريسين ب يمكن أن يزيد من احتمالات السميّة الكلوية والتشنج القصبي ونقص الضغط. يجب إعطاء الأدوية المضادة للأورام بحذر شديد عند مشاركتها مع أبيلسيت. الستيرويدات القشرية و الكورتيكوتروبين (ACTH): استعمال الستيرويدات القشرية والكورتيكوتروبين (ACTH) مشاركة مع أمفوتيريسين ب يمكن أنْ يحفز تدني بوتاسيوم الدم التي قد تعرّض المريض لخلل وظيفي في القلب. في حال استعمالها بشكل متزامن مع أبيلسيت، يجب المراقبة عن كتب للشوادر المصلية الكهربائية ولوظيفة القلب.

سيكلوسبورين أ: معطيات دراسة احتمالية على أبيلسيت كعامل واق على 22 مريضاً سوف يُجري لهم زرعاً لمخُ العظام أشارت الى أن إعطاء سيكلوسبورين أ وأبيلسيت معاً خلال عدة أيام من استئصال مخ العظام يمكن أن يزيد من احتمال السمّية الكلوية. غليكوزيدات الديجيتالا: الاستعمال في آن واحد مع أمفوتيريسين ب يمكن أن يؤدي إلى تدني بوتاسيولم الدم ويزيد من سمّية الديجيتالا. عندما تُعطى مشاركة مع أبيلسيت، يجب المراقبة عن كُثب لمستويات البوتاسيوم المصلية. فلوسيتوزين: الاستعمال في آن واحد للفلوسيتوزين مع المستحضرات المحتوية على أمفوتيريسين ب يمكن أن يزيد من سمّية فلوسيتوزين ربما عن طريق زيادة امتصاص الخلايا و/أو بإضعاف الإطراح الكلوي. يجب إعطاء فلوسيتوزين مشاركة مع أبيلسيت بحذر. ايميدازولات (مثلاً كيتوكونازول، ميكونازول، كلوتريمازول، فلوكونازول، ألخ): لقد أشارت الدراسات في اعلى الحيوان في الانبوب in vitro وفي الجسم الحي in vivo عن تعارض بين أمفوتيريسين ب وبين مشتقات الايميدازول، مثل الميكوناً والكيتوكونازول، التي تمنع تكون

لأرغوستيرول. الدلالة السريرية لهذه الاكتشافات لم تحدُّه بعد. نقل الكريات البيض: لوحظت سمّية رئوية حادة لدى مرضى يتلقّون أمفوتيريسين ب داخل الوريد ونقلاً للكريات البيض. يجب عدم إعطاء نقل لكريات البيض وأبيلسيت في آن واحد. العلاجات الأخرى السامة للكلية: الاستعمال في آن واحد أمفوتيريسين ب وأدوية مثل أمينوغليكوسيد وبنتاميدين قد يزيد من إمكانية السمية

الكلوية الدوائية. يجب اعطاءهما بحذر شديد في عند مشاركتهما مع أبيلسيت. ينصح بمراقبة شديدة لوظيفة الكبد لدى المرضى الذين يتطلب علاجهم استعمال عدة أدوية سامة للكلي. المرخيّات العضلية الهيكلية: تأثير أمفوتيريسين ب المسبب تدني بوتاسيوم الدم يمكن أن يزيد من فعالية المرخيّات العضلية الهيكلية الكورارية (مثلاً توبوكورارين). عند اعطائهم بشكل متزامن مع أبيلسيت، يجب المراقبة عن كثب لمستويات البوتاسيوم المصلية.

زيدوفودين: لقد لوحظ زيادة في السميّة النخاعية الشوكي والسمية الكلوية لدى الكلاب سواء عند تلقّبهم أبيلسيت (بجرعة 0.16 أو 0.5 مرة المقدار الموصى به للإنسان) أو أمفوتيريسين ب ديزوكسيكولات (بجرعة 0.5 مرة المقدار الموصى به للإنسان) مشاركة مع زيدوفودين لمدة 30 يوماً. في حال استعمال زيدوفيدين بشكل متزامن مع أبيلسيت، يجب المراقبة عن كثب للوظائف الدموية والكلوية. لتسرطن، تولد التحول والعجز في الخصوبة: لم تنجز دراسات طويلة المدى على الحيوانات لتقييم إمكانية السرطنة للأبيلسيت. أُجريت الدراسات التالية في الأنبوب in vitro (مع ودون تنشيط الاستقلاب) وفي الجسم الحي in vivo لتقييم إمكانية تولد التحول للأبيلسبت: اختبار التحوّل العكسي البكتيري، اختبار التحوّل التقدّمي للورم اللمفاوي لدى الفأر، اختبار الشّذوذ الصبغوي في خلايا CHO، واختبار النواة الصغرية in vitro على الفَّار. في جميع هذه الاختبارات لم يكن لأبيلسيت أي تأثير مولد التحول. أظهرت الدراسات بأن أبيلسيت ليس لديه تأثير على الخصوبة

لدى الفئران الذكور والإناث مع جرعات لغاية 32.0 مرة المقدار الموصى به للإنسان (ترتكز على اعتبارات المنطقة السطحية للجسم). الحمل: لا يوجد تقارير عن نساء حوامل تعالجن بواسطة أبيلسيت. تأثيرات ماسخة. الحمل فئة ب: الدراسات التناسلية على الفئران والأرانب بجرعات من أبيلسيت تصل لغاية 0.64 مرة المقدار المعطى للإنسان لم تظهر أي أذى على الجنين. بما أن الدراسات التناسلية على الحيوان لا يمكن دائماً قياسها على الإنسان، وبما أنه لم تُجرى دراسات وافية وضابطة على النساء الحوامل، يستعمل أبيلسيت خلال فترة الحمل فقط بعد الأخذ بالاعتبار أهمية الدواء بالنسبة للأمّ. الأمهات المرضعات: لا يعرف إذا كان أبيلسيت يُطرح في حليب الأم. لأن العديد من الأدوية يطرح في حليب الأم، ولأن هنالك إمكانية تأثيرات

سلبية هامة لأبيلسيت على الرضيع، يجب اتخاذ القرار بشأن ايقاف الرضاعة أو ايقاف الدواء، بعد الأخَّذ بالاعتبار أهمية الدواء بالنسبة للأم الاستعمال لدى الأطفال: 111 طفلاً (اثنان أخضعا مرتين وأعدًا كمرضى مستقلين)، بعمر 16 سنة وما دونً، من ضمنهم 11 طفلاً عمرهم أقلً من سنة واحدة، تمت معالجتهم بواسطة أبيلسيت بجرعة عيار 5 ملغ/كلغ/يوم في دراستين مفتوحتين وفي دراسة احتمالية واحدة صغيرة غير مقارنة. في دراسة واحدة بمركز وحيد، تمت معالجة 5 أطفال يعانون من داء المبيضات الكبدي الطحالي (candidiasis hepatosplenic) بواسطة أبيلسيت بجرعة 2.5 ملغ/كلغ/يوم. لم يُبلغ عن أي تأثير

سلبى هام وغير متوقع. الاستعمال لدى المسنين: 49 شخصاً مسناً بعمر 65 سنة وما فوق تمت معالجتهم بواسطة أبيلسيت بجرعة عيار 5 ملغ/كلغ/يوم في دراستين مفتوحتين وفي دراسة احتمالية واحدة صغيرة غير مقارنة. لم يُبلغ عن أي تأثير سلبي هام وغير متوقع.

تتألف مجموعة معطيات السلامة من 921 مريضاً تمت معالجتهم بواسطة أبيلسيت (5 مرضى أخضعوا مرّتين وأعدُوا كمرضى مستقلين)، من
ضمنهم 775 مريضاً عولجوا بجرِعة 5 ملغ/كلغ/يوم. من ضمن هؤلاء الـ 775 مريضاً، عولج 194 مريضاً في 4 دراسات مقارنة؛ 25 مريضاً في دراسة
مفتوحة غير مقارنة؛ 556 مريضاً في دراسة مفتوحة في برنامج الاستعمال الطارئ. أغلب المرضى كانوا يعانون من اورام دموية، وعدد كبير منهم
كان يُعالج بعدة علاجات في آن واحد, من ضمن هؤلاء الـ 556 مريضاً الذين عولجوا بواسطة أبيلسيت، % 9 أوقفوا العلاج بسبب تأثيرات سلبية
بصرف النظر عن العلاقة المفترضة مع الدواء موضوع الدراسة.
بشكل عام، إن التأثيرات السلبية الأكثر شيوعاً التي أبلغ عنها مع استعمال أبيلسيت كانت قشعريرة عابرة و/أو حمى أثناء تسريب الدواء.
تأثيرات ° سلبية مع نسبة حدوث > % 3 (عدد = 556)

أحداث سلبية	نسبة (%) المرضى
عريرة	18
	14
اتينين مصلي مرتفع	11
ل عضوي متعدد	11
ان	9
ں الضغط	8
ور تنفسي	8
	8
ق النغس	
ج الدم	7
JL	6
اع	6
نة قلبية	6
ا الضغط	5
ي بوتاسيوم الدم	5
8	5
ل كلوي	5
	5
ں الصفیحات	5
في البطن	4
دم	4
ل بيليروبين الدم	4
ف معدي معوي	4
ں الکریات البیض	4
ح جلدي	4
طرابات تنفسية	4
في الصدر	3
ان وتقيؤ	3

لربط السببي بين هذه التأثيرات السلبية وبين أبيلسيت هي غير أكيدة. بلغ أيضاً عن التأثيرات السلبية التالية لدى مرضى استعملوا أبيلسيت في دراسات سريرية مفتوحة غير ضابطة. الربط السببي بين هذه التأثيرات لسلبية وبين أبيلسيت هي غير أكيدة.

الجسم كلُّه: توعك، نقص الوزن، صمم، تفاعل عند موقع الحقن من ضمنه الالتهاب. . . حساسية: تشنج قصبي، أزيز، ربو، تفاعل تأقاني وتفاعلات تحسسية أخرى. قلبية رئوية: قصور في القلب، وذمة رئوية، صدمة، احتشاء عضلة القلب، نفث الدم، تسرع التنفس، التهاب الوريد الخثاري، جلطة رئوية، اعتلال عضلة القلب، انصباب عشاء الرئة، اللانظم بما في ذلك الرجفان البطيني. جلدية: طفح بقعى حطاطي، حكة، التهاب الجلد التقشّري، الحمامي المتشكلة. معدي معوية: عجز كبدي عاد، التهاب الكبد، يرقال، تغوّط دموي، فقدان الشهية، عسر الهضم، معص، ألم شرسوفي، داء انسداد الوريد في الكبد،

... سهال، تضخم الكبد، التهاب الأوعبة الصفر اوبة، التهاب المرارة. دموية: خلل تختُّري، تكاثر الكريات البيض، حثل الدم بما في ذلك فرط الحمضات. عضلية هيكلية: وهن عضلي، بما في ذلك آلام العظم والعضل والمفاصل. عصبية: اختلاجات، طنين، خُلل بصري، فقدان السمع، اعتلال عصبي محيطي، دوارعابر، ازدواج الرؤية، اعتلال دماغي، حادث وعائي دماغي، متلازمة

خارج الهرمي إضافية وأعراض عصبية أخرى. بولية تناسلية: نزارة البول، قصوركلوي، انحباس البول، حماض أنبوبي كلوي، عجز جنسي، عسر البول. شذوذات الكهارل المصلية: نقص مغنيزيوم الدم، فرط بوتاسيوم الدم، نقص كالسيوم الدم، فرط كالسيوم الدم، شذوذات في اختبار وظائف الكبد: ارتفاع في ناقلات الأمين الأسبرتية وناقلات الأمين الألانينية، ارتفاع الفوسفاتازالقلوية، ارتفاع البروتين الشحمي

العالى الكثافة. شذوذات في اختبار وظائف الكليتين: ارتفاع في يوريا الدم. شذوذات اختبارية أخرى: حماض، فرط الأميلاز في الدم، نقص سكر الدم، فرط سكر الدم، فرط تراكم الحمض البولي في الدم، نقص فوسفات الدم.

. أبلغ عن توقف تنفسي قلبي نتيجة تناول جرعة مفرطة من أمفوتريسين ب ديزوكسيكولات. أُفيد عن 15 مريضاً تناولوا جرعة أو أكثر من أبيلسيت ما بين 7 - 13 ملغ/كُلغ. لم يعاني أي من هؤلاء المرضى من أي رد فعل حاد وهام لأبيلسيت. في حال االشك في تناول جرعة مفرطة، يجب وقف العلاج ومراقبة حالة المريض السريرية وأعطائه العلاج الداعم كما يقتضي الأمر. أبيلسيت هو غير محالٌ.

المقدار اليومي الموصى به للبالغين وللأطفال هو 5 ملغ/كلغ يعطى كحقنة في الوريد لمرة واحدة. يُعطَى أبيلسيت عن طريق التسريب الوريدي بمعدل 2.5 ملغ/كلغ/ساعة. في حال تجاوزت مدة التسريب الساعتين، يجب مزج محتويات الكيس عن طريق رجه كل ساعتين. السمّية الكلوية لأبيلسيت، كما قيست بمستويات الكرياتينين المصلي، أظهرت ارتباطها بالجرعة المعطاة. يجب اتخاذ القرارات بشأن ضبط المقادير فقط بعد الأخذ بالإعتبار كامل الأوضاع السريرية للمريض. تحضير المزيج للتسريب

رجٌ القارورة بلطف لغاية عدم ظهور أثر لأي ترسّبُ أصفر في القعر. اسحب المقدار المناسب من أبيلسُيت من العدد المطلوب من القوارير في محقن معقم واحد أو أكثر باستعمال إبرة قياس 18. انزع الإبرة من كل محقن معبأ بأبيلسيت واستبدلها بإبرة المصفاة 5 ميكرون المزوّدة مع كل قارورة. تستعمل كل إبرة مصفاة لتصفية المحتويات لغاية أربع قوارير عيار 100 ملغ. أدخل الإبرة المصفاة داخل الكيس المخصص للحقن في الوريد الذي يحتوي على 5% ديكستروز للحقن USP وأفرغ محتويات الحقنة داخل الكيس. التركيز النهائي لمحلول التسريب يجب أن يكون 1 ملغ/مل. بالنسبة للأطفال المرضى وللمرضى الذين يعانون من داء قلبي شرياني، يمكن أن يتخفف الدواء مع 5% ديكستروز للحقن لغاية الحصول على تركيز نهائي لمحلول التسريب 2 ملغ/مل. قبل البسريب، رجّ الكيس حتى يتم مزج المحتويات جيداً الا تستعمل المزيج بعد التخفيف مع %5 ديكستروز للحقن في حال وجود أي أثر لجسم غريب. القوارير هي ذات استعمال وحيد والمواد غير المستعملة يجب التخلّص منها. يجب التقيد تماماً بالقواعد التطهيرية طوال فترة تحضير أبيلسيت نظراً لعدم وجود كابح للجراثيم أو مواد حافظة. لا تخفّف الدواء بمحلول مالح ولا تمزجه مع أدوية أخرى أو مع كهارل لأنه لم يتم تأكيد توافق أبيلسيت مع هذه المواد. يجب غسل جهاز

التسريب الموجود مع 5% ديكستروز للحقن قبل استعماله لتسريب أبيلسيت، أو يجب استعمال جهاز تسريب مستقل. لا تستعمل مصفاة داخل المزيج المخفِّف والجاهز للاستعمال ثابت لغاية 48 ساعة في درجة حرارة 2 لغاية 8 درجات مئوية و6 ساعات إضافية في حرارة الغرفة. - -

قوارير ذات استعمال وحيد مع أبر مصفاة 5 ميكرون مغلّفة كل بمفردها. NDC 57665-101-41 ملغ من أبيلسيت في 20 مل من المعلق 14-201

قبل المزج، يحفظ أبيلسيت في درجة حرارة 2 الخاية 8 درجات مئوية وبعيداً عن الضوء. يجب عدم تجميده. يجب إبقاء أبيلسيت داخل علبته بمكن حفظ أبيلسيت الذي تم تحضيره وحقنة ديكستروز 5% لغاية 48 ساعة في درجة حرارة 2 لغاية 8 درجات مئوية و6 ساعات إضافية في مرارة الغرفة. يجب عدم تجميده. يجب التخلص من أي مادة غير مستعملة. أرقام براءة الإختراع الأميريكية هي: 6,406,713 5,616,334 4,973,465

المصنّع: Sigma-Tau PharmaSource, Inc Indianapolis, IN, USA حامل رخصة التسويق: Acino France SAS 76-78, Avenue du Midi 63800 Cournon d'Auvergne, France

المقادير وطريقة الاستعمال

نمّ الموافقة على هذه النشرة بتاريخ: مارس ١٣ ٢٠

In case of Adverse Events please report to Biologix FZ Co, at the following address: Dubai Free Zone, Road WB 21, Warehouse, C17 PO Box 54405, Al Tawar Dubai, United Arab Emirates

Or to the email address: Pharmacovigilance@blgx.net

في حال الاّثار الجانبيّة, الرجاء ابلاغ بيولوجيكس إفّ زد على العنوان التالي: شركة بيولوجيكس إف زد المنطقة الحرة في دبي. الطريق WB21, المستودع C17 .ص ب 54405 الطوار. دبى. الامارات العربية المتحدة

أو على البريد الالكتروني: <u>Pharmacovigilance@blgx.net</u>

I-100-41-ME-B



31311 - 3815