

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

### **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

AmBisome Liposomales 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion

### **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Eine Durchstechflasche enthält als Wirkstoff 50 mg Amphotericin B (50.000 Einheiten), verkapselt in Liposomen. Nach der Rekonstitution enthält das Konzentrat 4 mg/ml Amphotericin B.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

### **3. DARREICHUNGSFORM**

Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion.

AmBisome ist ein steriles Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion.

AmBisome ist ein gelbes Lyophilisat in Kuchen- oder Pulverform. Nach der Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke ist das Konzentrat eine durchscheinende, gelbe Dispersion.

### **4. KLINISCHE ANGABEN**

#### **4.1 Anwendungsgebiete**

AmBisome wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Monat.

AmBisome ist für die Behandlung von schweren systemischen und/oder tiefen Pilzinfektionen vorgesehen. AmBisome ist auch zur Behandlung von vermuteten Pilzinfektionen bei febrilen neutropenischen Patienten indiziert.

Pilzinfektionen, die erfolgreich mit AmBisome behandelt werden konnten, umfassen diffuse Candidose, Aspergillus- und Mucor-Mykosen, chronisches Myzetom und Kryptokokkenmeningitis. AmBisome sollte außerdem zur Behandlung der folgenden Pilzinfektionen wirksam sein: nordamerikanische Blastomykose, Kokzidioidomykose, Histoplasmose, Mucor-Mykose verursacht durch bestimmte Arten von Mucor, Rhizopus, Absidia, Entomophthora, Basidiobolus, und Sporotrichose verursacht durch Sporothrix schenckii.

Dieses Arzneimittel darf nicht zur Behandlung von trivialen, klinisch unbedeutenden Pilzinfektionen, die sich nur bei Haut- oder serologischen Tests zeigen, angewendet werden.

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

AmBisome wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten verabreicht. Für Dosen von mehr als 5 mg/kg/Tag wird eine intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 2 Stunden empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die empfohlene Konzentration beträgt 0,2 mg/ml bis 2,0 mg/ml Amphotericin B als AmBisome.

### Erwachsene:

#### *Behandlung von Mykosen:*

Die Dosis muss den Bedürfnissen jedes einzelnen Patienten individuell angepasst werden. Die Behandlung wird in der Regel mit einer Tagesdosis von 1 mg/kg Körpergewicht begonnen und kann, je nach Bedarf, schrittweise auf 3 mg/kg Körpergewicht gesteigert werden. Die empfohlene Dosis zur Behandlung vermuteter Pilzinfektionen bei febrilen neutropenischen Patienten beträgt 3 mg/kg/Tag.

Eine durchschnittliche Behandlung besteht aus einer schrittweisen Steigerung der kumulativen Dosis von 1 auf 3 g Amphotericin B in Form von AmBisome, verabreicht über einen Zeitraum von 3 bis 4 Wochen.

- Behandlung von Mucor-Mykose: Behandlung mit 5 mg/kg täglich einleiten. Die Dauer der Behandlung muss individuell auf Grundlage der Umstände des Zustands des Patienten festgelegt werden. Dosen über 5 mg/kg wurden in klinischen Studien und in der klinischen Praxis verwendet. Zur Sicherheit und Wirksamkeit von AmBisome zur Behandlung von Mucor-Mykose liegen beschränkte Daten vor. Daher muss für den individuellen Patienten eine Nutzen-Risiko-Bewertung vorgenommen werden, um zu bestimmen, ob die potenziellen Vorteile der Behandlung das bekannte erhöhte Risiko auf Toxizität bei höheren AmBisome-Dosen überwiegen. Siehe Abschnitt 4.4.

### Kinder und Jugendliche

Systemische Pilzinfektionen bei Kindern und Jugendlichen wurden mit AmBisome erfolgreich behandelt, ohne dass außergewöhnliche unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden. AmBisome wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von einem Monat bis 18 Jahre untersucht. Die Dosierung sollte gleich wie bei Erwachsenen pro kg Körpergewicht berechnet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von AmBisome ist bei Säuglingen unter einem Monat nicht erwiesen.

### Ältere Patienten

Über die Behandlung von älteren Patienten liegen bisher keine ausreichenden Daten vor, um spezielle Empfehlungen für diese Gruppe von Patienten aussprechen zu können. Es gibt jedoch auch keine Daten, die darauf hindeuten, dass für ältere Patienten Anpassungen der Dosierung erforderlich wären.

### Nierenfunktionsstörungen

Im Rahmen von klinischen Studien wurde AmBisome Patienten mit vorbestehenden Nierenfunktionsstörungen in Dosen von 1 bis 5 mg/kg/Tag verabreicht, ohne dass eine Anpassung der Dosis oder der Häufigkeit der Verabreichung erforderlich war (siehe Abschnitt 4.4).

### Leberfunktionsstörungen

Es liegen keine Daten vor, auf deren Grundlage eine Dosisempfehlung für Patienten mit Leberfunktionsstörungen gemacht werden könnte (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Im Zusammenhang mit Infusionen von AmBisome wurden Anaphylaxie und anaphylaktoide Reaktionen beobachtet. Falls eine schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion auftritt, muss die Infusion sofort abgebrochen werden und sollte der Patient keine weiteren AmBisome-Infusionen erhalten. Ventrikuläre Arrhythmie wurde beobachtet, wenn Patienten mit Niereninsuffizienz hohe Dosen zu rasch infundiert werden.

Andere, mit der Infusion zusammenhängende Reaktionen können während der Verabreichung von Amphotericin-B-haltigen Präparaten, darunter AmBisome, auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Zur Vermeidung von Herzrhythmusstörungen werden niedrigere Infusionsgeschwindigkeiten (über zwei Stunden) empfohlen.

Eine erfolgreiche Prävention oder Behandlung von mit der Infusion zusammenhängenden Reaktionen außer Herzrhythmusstörungen war Berichten zufolge durch niedrigere Infusionsgeschwindigkeiten (über zwei Stunden) oder die routinemäßige Gabe von Diphenhydramin, Paracetamol, Pethidin und/oder Hydrocortison möglich.

Es wurde gezeigt, dass AmBisome weniger toxisch ist als konventionelles Amphotericin B, insbesondere in Bezug auf Nephrotoxizität. Trotzdem können Nebenwirkungen einschließlich von Nebenwirkungen auf die Nieren auftreten.

In Studien zum Vergleich von AmBisome 3 mg/kg täglich mit höheren Dosen (5, 6 oder 10 mg/kg täglich) wurde festgestellt, dass die Inzidenzraten von erhöhtem Serumkreatinin, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie in den hoch dosierten Gruppen auffallend höher waren.

Serumelektrolyte, insbesondere Kalium und Magnesium, sowie Nieren- und Leberfunktion und die Hämatopoese sollten regelmäßig mithilfe Labortests kontrolliert werden. Aufgrund des Risikos auf Hypokaliämie kann während der Dauer der Verabreichung von AmBisome eine adäquate Kaliumsupplementation erforderlich sein. Falls eine klinisch signifikante Abnahme der Nierenfunktion oder eine Verschlechterung anderer Parameter eintritt, sollten eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung erwogen werden. Es wurden Fälle von Hyperkaliämie (von denen einige zu Herzrhythmusstörungen und Herzstillstand führten) berichtet. Die

meisten dieser Fälle traten bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen auf und einige nach Kaliumsupplementierung bei Patienten mit vorangegangener Hypokaliämie. Daher sollten die Nierenfunktion und die Kaliumwerte vor und während der Behandlung gemessen werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung, bei denen bereits ein Nierenversagen aufgetreten ist, oder bei Patienten, die gleichzeitig nephrotoxische Arzneimittel erhalten (siehe Abschnitt 4.5).

Über akute Lungentoxizität wurde bei Patienten berichtet, die Amphotericin B (als Natrium-Desoxycholat-Komplex) während oder kurz nach Leukozytentransfusionen erhalten hatten. Es wird empfohlen, diese Infusionen möglichst lange voneinander getrennt zu verabreichen und die Lungenfunktion weiter zu überwachen.

Da bisher keine Daten über die Affinität von intakten Liposomen für Dialysemembranen bekannt sind, sollte die Verabreichung von AmBisome erst nach abgeschlossener Dialyse erfolgen, um einen möglichen Wirkungsverlust bei Dialysepatienten zu vermeiden.

#### Behandlung von Diabetikern:

Es ist zu beachten, dass AmBisome etwa 900 mg Saccharose pro Durchstechflasche enthält.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Von den folgenden Arzneimitteln sind jedoch Wechselwirkungen mit Amphotericin B bekannt, weshalb solche auch mit AmBisome auftreten können:

**Nephrotoxische Arzneimittel:** Die gleichzeitige Verabreichung von AmBisome mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln (zum Beispiel Ciclosporin, Aminoglykoside und Pentamidin) kann das Risiko auf arzneimittelinduzierte Nephrotoxizität bei manchen Patienten erhöhen. Bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin und/oder Aminoglykoside erhielten, war AmBisome verglichen mit Amphotericin B jedoch signifikant weniger nephrotoxisch. Eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten empfohlen, die AmBisome gleichzeitig mit nephrotoxischen Arzneimitteln erhalten.

**Kortikosteroide, Corticotropin (ACTH) und Diuretika:** Die gleichzeitige Anwendung von Kortikosteroiden, ACTH und Diuretika (Schleifen- und Thiaziddiuretika) kann Hypokaliämie verstärken.

**Digitalis-Glykoside:** AmBisome-induzierte Hypokaliämie kann die Toxizität von Digitalis verstärken.

**Periphere Muskelrelaxanzien:** AmBisome-induzierte Hypokaliämie kann die curariforme Wirkung von peripheren Muskelrelaxanzien verstärken (z. B. Tubocurarin).

**Antimykotika:** Die gleichzeitige Gabe von Flucytosin kann die Toxizität von Flucytosin erhöhen, da möglicherweise dessen Zellaufnahme erhöht und/oder die Nierenausscheidung beeinträchtigt wird. Von konventionellem Amphotericin B wurden Wechselwirkungen mit Imidazolen gemeldet.

Antineoplastische Substanzen: Die gleichzeitige Anwendung von antineoplastischen Substanzen kann das Risiko auf Nephrotoxizität, Bronchospasmus und Hypotonie erhöhen. Antineoplastische Substanzen sollten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Leukozytentransfusionen: Über akute Lungentoxizität wurde bei Patienten berichtet, die Amphotericin B (als Natrium-Desoxycholat-Komplex) während oder kurz nach Leukozytentransfusionen erhalten hatten. Es wird empfohlen, diese Infusionen möglichst lange voneinander getrennt zu verabreichen und die Lungenfunktion weiter zu überwachen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Fertilität

Zu den Wirkungen von AmBisome auf die Fertilität liegen keine Daten vor.

##### Schwangerschaft

Die Sicherheit von AmBisome bei schwangeren Frauen ist nicht erwiesen. AmBisome sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn die möglichen Vorteile die potenziellen Risiken für Mutter und Fetus überwiegen.

Systemische Pilzinfektionen wurden bei schwangeren Frauen erfolgreich mit konventionellem Amphotericin B ohne offensichtliche Wirkungen auf den Fetus behandelt, aber die Zahl der berichteten Fälle ist unzureichend, um Schlussfolgerungen über die Sicherheit von AmBisome während der Schwangerschaft zu ziehen.

Aus Tierversuchen gingen keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf reproduktive Toxizität hervor. Teratogenitätsstudien an Ratten und Kaninchen zeigen, dass AmBisome bei diesen Tierarten kein teratogenes Potenzial aufweist (siehe Abschnitt 5.3).

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob AmBisome in der Muttermilch übergeht. Bei der Entscheidung über das Stillen während einer Behandlung mit AmBisome sind das potenzielle Risiko für das Kind sowie der Vorteil des Stillens für das Kind und der Vorteil der AmBisome-Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und/oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Einige der unten beschriebenen Nebenwirkungen von AmBisome können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen, aber der klinische Zustand der meisten mit AmBisome behandelten Patienten schließt das Führen von Fahrzeugen oder das Bedienen von Maschinen aus.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Im Allgemeinen sind die Nebenwirkungen von AmBisome ähnlich wie die unter

konventionellem Amphotericin B, sie sind aber weniger häufig und weniger schwerwiegend.

Fieber und Schüttelfrost sind die häufigsten mit der Infusion zusammenhängenden Reaktionen, die während der Verabreichung von AmBisome zu erwarten sind. Im Rahmen zweier doppelblinder Vergleichsstudien war die Inzidenz von Infusionsreaktionen bei Patienten, die mit AmBisome behandelt wurden, signifikant niedriger als bei Patienten, die konventionelles Amphotericin B oder Amphotericin-B-Lipidkomplex erhielten. Zu den selteneren infusionsbedingten Reaktionen zählen u. a. eines oder mehrere der folgenden Symptome: Engegefühl oder Schmerzen in der Brust, Dyspnoe, Bronchospasmus, Flushing, Tachykardie, Hypotonie und muskuloskelettale Schmerzen (beschrieben als Arthralgie, Rückenschmerzen oder Knochenschmerzen). Alle diese Nebenwirkungen klangen nach dem Absetzen der Infusion rasch wieder ab. Diese Reaktionen treten möglicherweise nicht bei jeder nachfolgenden Dosis oder bei niedrigeren Infusionsgeschwindigkeiten (über 2 Stunden) auf. Zudem können infusionsbedingte Reaktionen auch durch die Verabreichung von Prämedikation vermieden werden. Schwere infusionsbedingte Reaktionen können jedoch das Absetzen von AmBisome erfordern (siehe Abschnitt 4.4).

Konventionelles Amphotericin B wirkt bei den meisten Patienten, die das Arzneimittel intravenös erhalten, bis zu einem gewissen Grad nephrotoxisch. In zwei Doppelblindstudien war die Inzidenz der Nephrotoxizität unter AmBisome (gemessen durch einen Serumkreatininanstieg um das mehr als Zweifache des Ausgangswerts) etwa halb so hoch, wie die unter konventionellem Amphotericin B oder dem Amphotericin-B-Lipidkomplex berichtete Häufigkeit.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden AmBisome zugeschrieben. Die Inzidenz basiert auf der Analyse von gepoolten Daten aus klinischen Studien an 688 mit AmBisome behandelten Patienten. Die Nebenwirkungen sind nachfolgend nach Systemorganklassen gemäß MedDRA und nach Häufigkeit aufgelistet.

Die Häufigkeiten sind folgendermaßen definiert:

Sehr häufig  $\geq 1/10$   
Häufig  $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$   
Gelegentlich  $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$   
Sehr selten  $< 1/10.000$

#### ERKRANKUNGEN DES BLUTES UND LYMPHSYSTEMS

Häufig: Anämie  
Gelegentlich: Thrombozytopenie

#### ERKRANKUNGEN DES IMMUNSYSTEMS

Gelegentlich: anaphylaktoide Reaktion

#### STOFFWECHSEL- UND ERNÄHRUNGSSTÖRUNGEN

Sehr häufig: Hypokaliämie  
Häufig: Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hyperglykämie

#### ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS

Häufig: Kopfschmerzen  
Gelegentlich: Konvulsionen

#### HERZERKRANKUNGEN

Häufig: Tachykardie

#### GEFÄSSERKRANKUNGEN

Häufig: Vasodilatation, Flushing, Hypotonie

#### ERKRANKUNGEN DER ATEMWEGE, DES BRUSTRAUMS UND MEDIASTINUMS

Häufig: Dyspnoe

Gelegentlich: Bronchospasmus

#### ERKRANKUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTS

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen

Häufig: Diarrhö, Bauchschmerzen

#### LEBER- UND GALLENERKRANKUNGEN

Häufig: Abnormale Leberfunktionstests (Hyperbilirubinämie, alkalische Phosphatase erhöht, erhöhte Transaminasen)

#### ERKRANKUNGEN DER HAUT UND DES UNTERHAUTZELLGEWEBES

Häufig: Exanthem

#### SKELETTMUSKULATUR-, BINDEGEWEBS- UND KNOCHENERKRANKUNGEN

Häufig: Rückenschmerzen

#### ERKRANKUNGEN DER NIEREN UND HARNWEGE

Häufig: Erhöhung des Kreatininwerts und des Blutharnstoffs

#### ALLGEMEINE ERKRANKUNGEN UND BESCHWERDEN AM VERABREICHUNGORT

Sehr häufig: Fieber, Schüttelfrost

Häufig: Schmerzen in der Brust

Zusätzlich zu den in klinischen Studien gemeldeten Nebenwirkungen wurden nach dem Inverkehrbringen von AmBisome die folgenden möglichen Nebenwirkungen festgestellt:

#### STOFFWECHSEL- UND ERNÄHRUNGSSTÖRUNGEN

Häufig: Hyperkaliämie

#### HERZERKRANKUNGEN

Häufig: Herzstillstand, Arrhythmie

#### GEFÄSSERKRANKUNGEN

Häufigkeit nicht bekannt: Hypertonie

#### ERKRANKUNGEN DES IMMUNSYSTEMS

Häufig: Überempfindlichkeit

Gelegentlich: anaphylaktische Reaktionen

## ERKRANKUNGEN DER HAUT UND DES UNTERHAUTZELLGEWEBES

Häufig: Angioödem

## SKELETTMUSKULATUR-, BINDEGEWEBS- UND KNOCHENERKRANKUNGEN

Häufig: muskuloskelettale Schmerzen (beschrieben als Arthralgie oder Knochenschmerzen)

Gelegentlich: Rhabdomyolyse (in Verbindung mit Hypokaliämie)

## ERKRANKUNGEN DER NIEREN UND HARNWEGE

Häufig: Nierenversagen, Niereninsuffizienz

Beeinflussung von Phosphat-Assays:

Es kann zu fehlerhaft erhöhten Serumphosphat-Werten kommen, wenn die Proben von Patienten, die AmBisome erhalten, mit dem PHOSm-Assay analysiert werden (z. B. verwendet im Beckman Coulter Analyzer mit Synchron LX20). Dieser Assay dient zur quantitativen Bestimmung von anorganischem Phosphor in Serum, Plasma oder Harnproben vom Menschen.

Während der Behandlung mit konventionellem Amphotericin B wurden in seltenen Fällen auch folgende mögliche Nebenwirkungen beobachtet:

Vorübergehender Hörverlust, Tinnitus, Sehstörungen und Doppeltsehen.

In seltenen Fällen trat nach der Infusion von konventionellem Amphotericin B Hypertonie auf.

### Kinder und Jugendliche

Das Verträglichkeitsprofil von AmBisome bei Kindern und Jugendlichen stimmt mit dem für erwachsene Patienten Beschriebenen überein.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen über:

### **Belgien**

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte

[www.afmps.be](http://www.afmps.be)

Abteilung Vigilanz

Website: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

### **Luxemburg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy oder Abteilung Pharmazie und Medikamente (Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg

Website : [www.guichet.lu/pharmakovigilanz](http://www.guichet.lu/pharmakovigilanz)

## 4.9 Überdosierung

### Symptome:

Die Toxizität von AmBisome bei akuter Überdosierung wurde nicht definiert.

### Behandlung:

Falls eine Überdosierung auftreten sollte, muss die Verabreichung sofort abgebrochen werden. Der klinische Status, einschließlich von Nieren- und Leberfunktion, Serumelektrolyten und hämatologischem Status, muss sorgfältig überwacht werden.

Hämodialyse oder Peritonealdialyse scheinen die Elimination von AmBisome nicht zu beeinflussen.

### Besondere Patientengruppen (einschließlich Pädiatrie):

Für besondere Patientengruppen liegen keine zusätzlichen Informationen vor.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

#### Wirkmechanismus / Pharmakodynamik:

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Verabreichung, Antibiotika; ATC-Code: J02AA01.

Amphotericin ist ein makrozyklisches, antifungales Polyen-Antibiotikum, das von *Streptomyces nodosus* gebildet wird. Liposomen sind geschlossene kugelförmige Vesikel aus unterschiedlichen amphiphilen Substanzen, wie z. B. Phospholipide. Phospholipide ordnen sich in wässrigen Lösungen in Form von Membran-Doppelschichten an. Der lipophile Teil ermöglicht es Amphotericin B, sich in die Lipiddoppelschicht der Liposomen einzufügen. Amphotericin B ist ein Antimykotikum, das je nach der in den Körperflüssigkeiten erreichten Konzentration und der Empfindlichkeit des Pilzes fungistatische oder fungizide Eigenschaften entfaltet. Der Wirkstoff bindet sich wahrscheinlich an Sterole in der Zellmembran des Pilzes, was zu einer Änderung der Membranpermeabilität führt, sodass verschiedene kleinmolekulare Substanzen austreten können. Die Zellmembranen von Säugerzellen enthalten ebenfalls Sterole, was darauf hindeuten könnte, dass die Schädigung von menschlichen Zellen und Pilzzellen auf demselben Mechanismus beruht.

#### Mikrobiologie:

Amphotericin B, die antimykotische Komponente von AmBisome, zeigt *in vitro* eine sehr hohe Aktivität gegen viele Arten von Pilzen. Die meisten Stämme von *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida spp.*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* und *Aspergillus fumigatus* werden *in vitro* durch Konzentrationen von Amphotericin B zwischen 0,03 und 1,0 µg/ml gehemmt. Amphotericin B zeigt nur eine minimale oder gar keine Wirkung auf Bakterien und Viren.

Vor der Behandlung müssen Proben entnommen werden, um Pilzkulturen anzulegen und

andere relevante Labortests vorzunehmen (Serologie, Histopathologie), um die verantwortlichen Mikroorganismen zu identifizieren. Die Behandlung kann eingeleitet werden, bevor die Resultate der Kulturen und anderer Labortests bekannt sind; sobald diese Resultate jedoch vorliegen, muss die antiinfektive Therapie darauf abgestimmt werden.

Die Empfindlichkeit kann für bestimmte Arten je nach der geografischen Region und dem Wetter schwanken. Deshalb ist es von Nutzen, über Angaben zur Empfindlichkeit zu verfügen, insbesondere bei der Behandlung schwerer Infektionen. Die Angaben in den Tabellen 1 und 2 bieten einen Hinweis auf die Wahrscheinlichkeit, mit der die jeweiligen Mikroorganismen gegen AmBisome empfindlich sein werden oder nicht. Wie für alle antimikrobiellen Wirkstoffe wurden klinische Isolate mit einer eingeschränkten Empfindlichkeit gegen AmBisome identifiziert.

Tests der Empfindlichkeit von Hefen und sporenbildenden Schimmelpilzen wurden nach den Verfahren des Unterausschusses AFST-EUCAST (Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, Lass-Flörl et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(10):3637-41) durchgeführt. Die Angaben zur Empfindlichkeit *in vitro* entnehmen Sie bitte den Tabellen 1 und 2.

**Tabelle 1: Empfindlichkeit *in vitro* von AmBisome gegenüber Hefearten**

Art	Anzahl Isolate	Bereich [µg/ml]	MHK <sub>50</sub> * (µg/ml) L-AmB
<i>Art Candida</i>			
<i>Candida albicans</i>	59	0,015-0,12	0,03
<i>Candida glabrata</i>	18	0,5-1	0,5
<i>Candida parapsilosis</i>	18	0,5-1	0,5
<i>Candida krusei</i>	19	0,5-2	0,5
<i>Candida lusitanae</i>	9	0,06-0,125	0,125
<i>Candida tropicalis</i>	10	0,25-1	0,25
<i>Candida guilliermondii</i>	4	0,06-0,12	0,06
<i>Andere</i>			
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0,03-0,06	0,03
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	10	0,06-0,12	0,07
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	3	0,03-0,06	0,03
<i>Trichosporon inkin</i>	3	0,03-0,06	0,03
<i>Trichosporon asahii</i>	4	0,01-0,03	0,01
<i>Geotrichum candidum</i>	4	0,06-0,25	0,6

MHK<sub>50</sub> = minimale Hemmkonzentration, die das Wachstum der entsprechenden Arten zu 50 % hemmt

\* [Lass-Flörl](#) Abschlussbericht IX-DE-131-0191 vom 15. April 2007 Quelle: Lass-Flörl 2008

**Tabelle 2: Empfindlichkeit *in vitro* von AmBisome gegenüber Schimmelpilzarten**

Art	Anzahl Isolate	Bereich [µg/ml]	MHK <sub>50</sub> * (µg/ml) L-AmB
-----	----------------	-----------------	-----------------------------------

<i>Art Aspergillus</i>			
<i>Aspergillus fumigatus</i>	29	0,5-2	0,5
<i>Aspergillus terreus</i>	34	2-4	2
<i>Aspergillus flavus</i>	21	1-4	1
<i>Aspergillus niger</i>	13	1-2	1
Zygomyceten			
<i>Art Rhizomucor</i>	17	0,3-0,125	0,3
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125-1	0,125
<i>Art Absidia</i>	17	0,5-2	0,5
<i>Rhizopus microsporus var. oligosporus</i>	3	0,03-0,25	0,3
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1-4	1
<i>Art Rhizopus</i>	12	1-4	1
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03-0,5	0,3
<i>Art Mucor</i>	11	0,03-0,5	0,3
<i>Art Cunninghamella</i>	4	0,5-4	
Andere			
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	>8	>8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1-2	1
<i>Penicillium marneffeii</i>	2	0,03-0,25	0,03
<i>Art Penicillium</i>	2	0,5-1	0,5
<i>Fusarium solani</i>	2	4-8	4
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0,03-0,5	0,03
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	1-2	1
<i>Curvularia lunata</i>	2	0,125-0,5	0,125
<i>Bipolaris australiensis</i>	2	0,01-0,06	0,01
<i>Rhinochadiella aquaspersa</i>	2	0,5-1	0,5

MHK<sub>50</sub> = minimale Hemmkonzentration, die das Wachstum der entsprechenden Arten zu 50 % hemmt

\* [Lass-Flörl](#) Abschlussbericht IX-DE-131-0191 vom 15. April 2007 Quelle: Lass-Flörl 2008

### Klinische Erfahrung

Die Wirksamkeit von AmBisome wurde in einer Reihe klinischer Studien nachgewiesen, die seine Anwendung bei der Behandlung von systemischen Mykosen, bei der empirischen Behandlung von Fieber unbekanntem Ursprungs bei Patienten mit Neutropenie und bei der Behandlung der viszeralen Leishmaniose untersuchten. Diese Studien umfassen randomisierte, komparative Studien, die AmBisome mit herkömmlichem Amphotericin B bei bestätigten Infektionen mit *Aspergillus* und *Candida* verglichen; die Wirksamkeit der beiden Arzneimittel erwies sich als gleichwertig. Bei erwachsenen und pädiatrischen febrilen Patienten mit Neutropenie, bei denen von einer Pilzinfektion ausgegangen wurde, haben die Resultate einer randomisierten Doppelblindstudie gezeigt, dass AmBisome, verabreicht in einer Dosis von 3 mg/kg/Tag, gleich wirksam wie herkömmliches Amphotericin B ist. Die Wirksamkeit von AmBisome bei der Behandlung von viszeraler Leishmaniose wurde in einer großen Population von immunkompetenten und immunsupprimierten Patienten deutlich nachgewiesen.

Invasive Infektionen durch filamentöse Pilze (IFFI), darunter *Aspergillus* spp.: Im Rahmen einer groß angelegten, multizentrischen, randomisierten, prospektiven Studie wurde die Wirksamkeit von AmBisome als First-Line-Behandlung von immunsupprimierten Erwachsenen und Kindern, vorwiegend mit Neutropenie (>30 Tage)

und mit einer bestätigten oder vermuteten IFFI nachgewiesen (AmBiLoad-Studie). Die Patienten wurden 12 Wochen lang überwacht. Die Standarddosierung von 3 mg/kg/Tag (N=107) wurde mit einer Ladungsdosierung von 10 mg/kg/Tag (N=94) während der ersten 14 Behandlungstage verglichen. Nach der modifizierten Intention-to-treat-Analyse haben 50 % der Patienten in der Gruppe der Standarddosierung und 46 % der Patienten mit der Ladungsdosis auf die Behandlung angesprochen. Die beobachteten Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Die mittlere Zeit bis zur Ausheilung des Fiebers war in den Gruppen mit Standarddosis und Ladungsdosis ähnlich (respektive 6 und 5 Tage). Zwölf Wochen nach der ersten Dosis AmBisome betrug die Überlebensrate in der Gruppe mit der Standarddosis 72 % und in der Gruppe mit der Ladungsdosis 59 %, ein statistisch nicht signifikanter Unterschied.

**Invasive Candidose:** In einer randomisierten, doppelt blinden, multinationalen Nicht-Unterlegenheitsstudie bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten erwies sich AmBisome (3 mg/kg/Tag) als First-Line-Therapie von Candidämie und invasiver Candidose als gleich wirksam wie Micafungin (100 mg/Tag [Körpergewicht > 40 kg] oder 2 mg/kg/Tag [Körpergewicht ≤ 40 kg]). AmBisome und Micafungin wurden über eine mittlere Dauer von 15 Tagen verabreicht. Die Gesamtansprechraten betrugen 89,5 % in der Gruppe AmBisome (170/190) und 89,6 % in der Gruppe Micafungin (181/202) (nach der Per-Protocol-Analyse) (Kuse et al., Lancet 2007;369:1519-27). Die pädiatrische Teilstudie, die Patienten ab der Geburt umfasste, darunter auch Frühgeborene, ergab in allen Altersgruppen, ausgenommen bei den Frühgeborenen, bei den mit AmBisome behandelten Patienten zahlenmäßig ein höheres Ansprechen. Folgende Gesamtansprechraten wurden verzeichnet: 88,1 % unter AmBisome (37/42) und 85,4 % unter Micafungin (35/41) (nach der Per-Protocol-Analyse) (Queiroz-Telles et al., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9): 1-7).

**Invasive Zygomycose:** Eine retrospektive Studie über einen Zeitraum von 15 Jahren umfasste 59 hämatologische Patienten mit einer bestätigten oder vermuteten Mucormycose (Zygomycose). Die Behandlung erwies sich bei 18 Patienten (37 %) als wirksam: 9 der 39 Patienten, die herkömmliches Amphotericin B erhalten hatten (23%) und 7 der 12 Patienten, die AmBisome erhalten hatten (58 %), haben auf die Behandlung angesprochen (Pagano et al., Haematologica. 2004;89(2):207-14).

Kinder und Jugendliche:

Das pharmakodynamische Profil von AmBisome bei Kindern und Jugendlichen entspricht dem für erwachsene Patienten Beschriebenen.

Die Angaben zur Wirksamkeit bei der Behandlung von IFI und febriler Neutropenie stammen vorwiegend aus drei komparativen, randomisierten klinischen Doppelblindstudien mit 123 Patienten im Alter von 1 Monat bis 18 Jahre. Folgende Resultate waren zu verzeichnen:

**Tabelle 3: Wirksamkeit von AmBisome (3 mg/kg/Tag) im Laufe randomisierter Doppelblindstudien bei pädiatrischen Patienten im Alter von 4 Wochen bis 17 Jahre mit IFI und/oder einer febrilen Neutropenie**

Studie (Komparator)	Pädiatrische Patienten, die AmBisome erhalten haben	Altersbereich	Altersgruppe	Wirksamkeit der Behandlung, AmBisome (3 mg/kg/Tag),	Wirksamkeit der Behandlung, Komparator, n/N (%)

	(N)			n/N (%)	
94 0 002 <sup>a</sup> (Amphotericin B, 0,6 mg/kg/Tag)	54	2 bis 17 Jahre	< 13 Jahre	21/38 (55,3 %)	22/37 (59,5 %)
			≥13 Jahre	150/305 (49,2 %) <sup>b</sup>	147/307 (47,9 %) <sup>b</sup>
Quieroz-Telles <sup>c</sup> (Micafungin, 2 mg/kg)	43	4 Wochen bis < 16 Jahre	4 Wochen bis < 2 Jahre	20/24 (83,3 %)	14/19 (73,7 %)
			2 Jahre bis < 12 Jahre	12/16 (75,0 %)	10/15 (66,7 %)
			12 Jahre bis < 16 Jahre	2/3 (66,7 %)	4/7 (57,1 %)
Maertens <sup>d</sup> (Caspofungin, 70 mg/m <sup>2</sup> an Tag 1, danach 50 mg/m <sup>2</sup> täglich)	26	2 bis 17 Jahre	2 bis 17 Jahre	32 % (13,7-50,3) <sup>e</sup>	46,4 % (33,4-59,5) <sup>e</sup>

a Wirkungskriterien: ein Patient musste alle folgenden Kriterien erfüllen: (i) Überleben über 7 Tage nach der Verabreichung des Studienarzneimittels; (ii) Abklingen des Fiebers während der Periode der Neutropenie; (iii) Ausheilung der zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie mikrobiologisch bestätigten Pilzinfektion; (iv) Ausbleiben einer Pilzinfektion während der Behandlung mit dem Studienarzneimittel oder in den 7 Tagen nach der Verabreichung der letzten Dosis des Studienarzneimittels; und (v) kein vorzeitiges Absetzen der Behandlung mit dem Studienarzneimittel aufgrund einer Toxizität oder einer mangelnden Wirksamkeit.

b Schließt jugendliche und erwachsene Patienten ein.

c Wirkungskriterien: das wichtigste Beurteilungskriterium war die Ansprechrate nach einer Beurteilung der allgemeinen Wirkung der Behandlung durch den Studienarzt, definiert als Erreichen eines klinischen und mykologischen Ansprechens am Ende der Behandlung. Das klinische Ansprechen war als völlige oder teilweise Ausheilung der Symptome definiert. Das mykologische Ansprechen war als Eradikation oder angenommene Eradikation definiert.

d Wirkungskriterien: ein Patient musste alle folgenden Kriterien erfüllen: (i) wirksame Behandlung jeder im Ausgangszustand vorhandenen Pilzinfektion; (ii) Ausbleiben einer Pilzinfektion während der Behandlung oder in den 7 Tagen nach dem Ende der Behandlung; (iii) Überleben über 7 Tage nach dem Ende der Behandlung; (iv) kein vorzeitiges Absetzen der Behandlung aufgrund einer mit dem Arzneimittel verbundenen Toxizität oder einer mangelnden Wirksamkeit; (v) Abklingen des Fiebers (Temperatur unter 38 °C während mindestens 48 Stunden) während der Periode der Neutropenie.

e Allgemeines Ansprechen und Konfidenzintervalle bei 95 %.

AmBisome (3 mg/kg/Tag) war zur Behandlung von IFI und/oder febriler Neutropenie bei Säuglingen und Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen gleich wirksam wie die Vergleichsarzneimittel (herkömmliches Amphotericin B, Micafungin oder Caspofungin). Die Mortalität war gering und in den Gruppen AmBisome und Vergleichsarzneimittel ähnlich.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das pharmakokinetische Profil von AmBisome wurde auf Grundlage der Gesamtkonzentration von Amphotericin B im Plasma in einer offenen Dosisfindungsstudie an Krebspatienten mit febriler Neutropenie und an Patienten nach Knochenmarktransplantation ermittelt, welche während 3 bis 20 Tagen innerhalb einer Stunde eine AmBisome-Infusion von 1,0 bis 7,5 mg/kg/Tag erhielten. Das pharmakokinetische Profil von AmBisome unterscheidet sich erheblich von dem in der Literatur beschriebenen Profil von konventionellen Formen von Amphotericin B, mit höheren Plasmakonzentrationen (C<sub>max</sub>) von Amphotericin B und einer erhöhten Exposition (AUC<sub>0-24</sub>) nach der Verabreichung von AmBisome im Vergleich zu konventionellem Amphotericin B. Die nachfolgende Tabelle zeigt eine

## Zusammenfassung der pharmakokinetischen Parameter für diese Studie.

Dosis (mg/kg)	Dosis Tag	N	C <sub>high</sub> (µg/ml)	AUC <sub>0-24</sub> (µg-h/ml)	AUC <sub>0-∞</sub> (µg-h/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)	V (l/kg)	V <sub>ss</sub> (l/kg)	Cl (ml/h/kg)
1,0	1	8	7,3 ±3,8	27 ±14	32 ±15	10,7 ±6,4	0,58 ±0,40	0,44 ±0,27	39 ±22
2,5	1	7	17,2 ±7,1	65 ±33	71 ±36	8,1 ±2,3	0,69 ±0,85	0,40 ±0,37	51 ±44
5,0	1	12	57,6 ±21,0	269 ±96	294 ±102	6,4 ±2,1	0,22 ±0,17	0,16 ±0,10	21 ±14
7,5	1	6	83,7 ±43,0	476 ±371	534 ±429	8,5 ±3,9	0,26 ±0,15	0,18 ±0,10	25 ±22
1,0	Letzter	7	12,2 ±4,9	60 ±20	66 ±21	7,0 ±2,1	0,16 ±0,04	0,14 ±0,05	17 ±6
2,5	Letzter	7	31,4 ±17,8	197 ±183	213 ±196	6,3 ±2,0	0,18 ±0,13	0,16 ±0,09	22 ±15
5,0	Letzter	9	83,0 ±35,2	555 ±311	621 ±371	6,8 ±2,1	0,11 ±0,08	0,10 ±0,07	11 ±6
7,5	Letzter	4	62,4 ±17,7	382 ±148	417 ±155	6,9 ±0,9	0,20 ±0,07	0,17 ±0,05	20 ±7

### Resorption:

Nach der Verabreichung von AmBisome wurde rasch ein Steady State erreicht (im Allgemeinen innerhalb von 4 Tagen Verabreichung). Die Pharmakokinetik nach der ersten Dosis von AmBisome erscheint nicht linear, sodass die Serumkonzentrationen von AmBisome mit steigender Dosis überproportional ansteigen. Es wird angenommen, dass diese nicht proportionale Dosis-Wirkungskurve eine Folge der Sättigung der retikuloendothelialen Clearance von AmBisome ist. Es wurde keine signifikante Akkumulation des Arzneimittels nach wiederholter Verabreichung von 1 bis 7,5 mg/kg/Tag im Plasma beobachtet.

### Verteilung:

Das Distributionsvolumen an Tag 1 und im Steady State zeigt eine ausgedehnte Gewebeverteilung von AmBisome.

### Elimination:

Nach wiederholter Verabreichung von AmBisome betrug die terminale Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2\beta}$ ) von AmBisome ungefähr 7 Stunden. Die Ausscheidung von AmBisome wurde nicht untersucht. Die Stoffwechselwege von Amphotericin B und AmBisome sind nicht bekannt.

Aufgrund der Größe der Liposomen erfolgt keine glomeruläre Filtration und renale Ausscheidung von AmBisome, sodass eine Interaktion zwischen Amphotericin B und den Zellen der distalen Tubuli vermieden und das nephrotoxische Potenzial, welches bei konventionellen Amphotericin-B-Formen beobachtet wird, verringert wird.

### Weitere besondere Patientengruppen:

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von AmBisome wurde nicht formell untersucht. Das begrenzte Datenmaterial weist darauf hin, dass bei Patienten, die hämodialysiert oder filtriert werden, keine Dosisanpassung notwendig ist. Die Verabreichung von AmBisome sollte jedoch während dieser Verfahren vermieden werden.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In subchronischen Toxizitätsstudien an Hunden (1 Monat), Kaninchen (1 Monat) und Ratten (3 Monate) mit Dosen, die der therapeutischen klinischen Dosis von 1 bis 3 mg/kg/Tag entsprachen oder bei manchen Tierarten auch niedriger lagen, waren Leber

und Nieren die Zielorgane für toxische Wirkungen von AmBisome, beides bekannte Zielorgane für die Toxizität vom Amphotericin B.

AmBisome war für bakterielle und Säugerzell-Systeme nicht mutagen.

Mit AmBisome wurden keine Karzinogenitätsstudien durchgeführt.

Bei Ratten wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche oder weibliche Fortpflanzungsfunktion beobachtet und bei Ratten und Kaninchen keine embryofetale Toxizität.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hydrogeniertes Phosphatidylcholin (Soja), Cholesterin, Distearoylphosphatidylglycerol, Alpha-Tocopherol, Saccharose, Dinatriumsuccinat-Hexahydrat, Natriumhydroxid, Salzsäure (Chloroform, Methanol, Wasser für Injektionen). Diese letzten drei Hilfsstoffe werden bei der Herstellung entfernt.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Dieses Arzneimittel ist nicht mit Salzlösungen kompatibel und darf nicht mit anderen Arzneimitteln oder Elektrolyten gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

- Die Haltbarkeit des Pulvers in der Original-Durchstechflasche beträgt 4 Jahre.

Das Verfalldatum ist auf der Umverpackung mit dem Hinweis „Verw. bis:“ und anschließend 6 Ziffern angeben; die ersten zwei Ziffern geben den letzten Tag des Monats an, die nächsten 4 Ziffern das Jahr, in dem das Arzneimittel verfällt.

- Haltbarkeit von AmBisome nach dem Öffnen der Durchstechflasche aus mikrobiologischer Sicht: Da das Arzneimittel kein bakteriostatisches Mittel enthält, muss die rekonstituierte oder verdünnte Lösung sofort verwendet werden.

Verzögerungen vor der Anwendung und die Aufbewahrungsbedingungen liegen in der Verantwortung des Benutzers und eine Lagerdauer von 24 Stunden bei 2-8 °C darf nicht überschritten werden, wenn die Lösung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen rekonstituiert wird.

Aus physikalisch-chemischer Sicht wurden jedoch folgende Daten nachgewiesen:

- Haltbarkeit nach der Rekonstitution:

Bis zu 24 Stunden bei  $25 \pm 2$  °C unter Umgebungslichtbedingungen für

Durchstechflaschen aus Glas

Bis zu 7 Tage bei 2-8 °C für Durchstechflaschen aus Glas

Bis zu 7 Tage bei 2-8 °C für Spritzen aus Polypropylen

- Haltbarkeit nach Verdünnung mit Glukose:  
PVC- oder Polyolefin-Infusionsbeutel: siehe Tabelle

Lösungsmittel	Verdünnung	Konz. Ampho B mg/ml	Max. Lagerzeitraum bei 2-8 °C	Max. Lagerzeitraum bei $25 \pm 2$ °C
5 % Glukose	1/2	2,0	7 Tage	72 Stunden
	1/8	0,5	7 Tage	72 Stunden
	1/20	0,2	7 Tage	24 Stunden
10 % Glukose	1/2	2,0	48 Stunden	72 Stunden
20 % Glukose	1/2	2,0	48 Stunden	72 Stunden

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Lyophilisat in der geschlossenen Durchstechflasche aufbewahren. Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution oder Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Packung enthält 10 Durchstechflaschen (15 ml, 20 ml) AmBisome; steriles, lyophilisiertes, gelbes Pulver oder Masse von 50 mg Amphotericin B und 10 einzeln verpackte 5-Mikron-Filter.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

AMBISOME IST AUSSCHLIESSLICH FÜR DIE ANWENDUNG IN KLINIKEN VORGESEHEN UND DARF NUR UNTER GENAUER MEDIZINISCHER AUFSICHT VERABREICHT WERDEN.

Dieses Arzneimittel ist nur für die intravenöse Anwendung vorgesehen.

LESEN SIE DEN GESAMTEN ABSCHNITT AUFMERKSAM DURCH, BEVOR SIE DIE LÖSUNG ZUBEREITEN.

**AmBisome ist NICHT austauschbar mit anderen Amphotericin-haltigen Arzneimitteln.**

**AmBisome muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke (ohne antibakterielle Wirkstoffe) rekonstituiert werden und darf nur mit einer (5%-, 10%- oder 20%igen) Glukose-Infusionslösung verdünnt werden.**

Die Anwendung einer anderen als der empfohlenen Lösung oder die Anwesenheit eines antibakteriellen Wirkstoffs (z. B. Benzylalkohol) in der Lösung kann zur Ausfällung von AmBisome führen.

AmBisome ist NICHT kompatibel mit Natriumchlorid-Lösung und darf niemals mit Natriumchlorid-Lösung rekonstituiert oder verdünnt oder durch einen intravenösen Zugang verabreicht werden, der vorher für Natriumchlorid verwendet wurde, es sei denn, dieser wurde vorher mit einer (5%-, 10%- oder 20%igen) Glukoselösung gespült. Ist dies nicht praktikabel, so sollte AmBisome durch einen separaten Zugang verabreicht werden.

AmBisome darf NICHT mit anderen Arzneimitteln oder Elektrolyten gemischt werden.

Bei allen Arbeitsschritten ist strikt auf aseptische Arbeitsweise zu achten, da weder AmBisome noch die zur Rekonstitution und Verdünnung angegebenen Lösungen Konservierungsmittel oder antibakterielle Wirkstoffe enthalten.

Die Durchstechflaschen mit AmBisome, die 50 mg liposomales Amphotericin B enthalten, werden wie folgt vorbereitet:

1. Geben Sie 12 ml Wasser für Injektionszwecke in jede Durchstechflasche AmBisome, sodass eine Lösung mit einer Konzentration von 4 mg/ml Amphotericin B entsteht.
2. **SOFORT NACH DER ZUGABE VON WASSER IST DIE DURCHSTECHFLASCHE 30 SEKUNDEN LANG KRÄFTIG ZU SCHÜTTELN**, damit sich das AmBisome vollständig auflöst. Nach der Rekonstitution ist das Konzentrat eine durchscheinende, gelbe Dispersion. Kontrollieren Sie Durchstechflasche visuell auf Partikel und schütteln Sie so lange, bis eine komplette Dispersion erreicht ist. Die Dispersion darf nicht verwendet werden, wenn Anzeichen für die Ausfällung von Partikeln vorliegen.
3. Berechnen Sie die benötigte Menge von rekonstituiertem AmBisome (mit einer Konzentration von 4 mg/ml), die weiter verdünnt werden soll (siehe Tabelle unten).
4. Die Infusion mit einer endgültigen Konzentration im empfohlenen Bereich von 2,00 mg/ml bis 0,20 mg/ml Amphotericin B als AmBisome wird erreicht, indem man das rekonstituierte AmBisome mit zwischen einem (1) und neunzehn (19) Volumenanteilen (5%-, 10%- oder 20%iger) Glukose-Infusionslösung verdünnt (siehe Tabelle unten).
5. Ziehen Sie das berechnete Volumen der rekonstituierten AmBisome-Lösung (4 mg/ml) in eine sterile Spritze auf. Überführen Sie die AmBisome-Lösung über den in der Packung enthaltenen 5-Mikron-Filter in einen sterilen PVC- oder Polyolefin-Behälter mit der richtigen Menge (5%-, 10%- oder 20%iger) Glukose-Infusionslösung.

**Beispiel für die Zubereitung der AmBisome-Infusionsdispersion bei einer Dosierung von 3 mg/kg/Tag in 5%iger Glukose-Infusionslösung.**

Gewicht (kg)	Anzahl Durchstechflaschen	Zur weiteren Verdünnung zu entnehmende Menge AmBisome (mg)	Volumen von rekonstituiertem AmBisome (ml)*	Zur Herstellung einer Konzentration von 0,2 mg/ml (1/19 Verdünnung)		Zur Herstellung einer Konzentration von 2,0 mg/ml (1/2 Verdünnung)	
				Benötigtes Volumen von 5%iger Glukose (ml)	Gesamtvolumen (ml; AmBisome plus 5%ige Glukose)	Benötigtes Volumen von 5%iger Glukose (ml)	Gesamtvolumen (ml; AmBisome plus 5%ige Glukose)
10	1	30	7,5	142,5	150	7,5	15
25	2	75	18,75	356,25	375	18,75	37,5
40	3	120	30	570	600	30	60
55	4	165	41,25	783,75	825	41,25	82,5
70	5	210	52,5	997,5	1.050	52,5	105
85	6	255	63,75	1.211,25	1.275	63,75	127,5

\* Jede Durchstechflasche von AmBisome (50 mg liposomales Amphotericin B) wird mit 12 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, um eine Konzentration von 4 mg/ml Amphotericin B zu erhalten.

Ein integrierter Membranfilter kann zur intravenösen Infusion von AmBisome verwendet werden. Der durchschnittliche Porendurchmesser des Filters darf jedoch nicht kleiner als 1,0 Mikron sein.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

BE: BE166257

LU: Z.-Nr. 2009070441; nationale Nummer: 0319074

**Verkaufsabgrenzung**  
Verschreibungspflichtig.

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 07. Juli 1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. September 2007

## **10. STAND DER INFORMATION**

02/2024

Zulassungsdatum: 04/2024