

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AmBisome Liposomaal 50 mg Poeder voor dispersie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat als werkzame stof 50 mg amfotericine B (50.000 eenheden) ingekapseld in liposomen. Na reconstitutie bevat het concentraat 4 mg/ml amfotericine B.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor dispersie voor infusie.

AmBisome is een steriel poeder voor dispersie voor infusie.

AmBisome is een gele gelyofiliseerde koek of poeder. Na reconstitutie met water voor injecties is het concentraat een doorschijnende, gele dispersie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

AmBisome is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen, adolescenten en kinderen ouder dan 1 maand. AmBisome is bedoeld voor het behandelen van ernstige systemische en/of diepe schimmelinfecties. AmBisome is ook geïndiceerd voor het behandelen van vermoedelijke schimmelinfecties bij patiënten met febrile neutropenie.

Schimmelinfecties die met succes zijn behandeld met AmBisome omvatten diffuse candidiasis, *Aspergillus*- en mucormycose-infecties, chronisch mycetoom en cryptococceenmeningitis. AmBisome zou tevens effectief moeten zijn bij het behandelen van de volgende schimmelinfecties: Noord-Amerikaanse blastomycose, coccidiomycose, histoplasmose, mucormycose veroorzaakt door specifieke soorten van *Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*, *Entomophthora*, *Basidiobolus* en sporotrichose veroorzaakt door *Sporothrix schenckii*.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt voor het behandelen van triviale, klinisch onduidelijke schimmelinfecties die alleen zichtbaar zijn op huid- of serologische tests.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

AmBisome wordt toegediend door middel van intraveneuze infusie over een periode van 30 tot 60 minuten. Voor doses groter dan 5 mg/kg/dag wordt een intraveneuze infusie over een periode van 2 uur aanbevolen (zie rubriek 4.4). De aanbevolen concentratie is 0,2 mg/ml tot 2,0 mg/ml amfotericine B als AmBisome.

Volwassenen:

Behandeling van mycosen:

De dosis moet worden aangepast aan de specifieke vereisten van elke patiënt. Behandeling wordt gewoonlijk gestart met een dagelijkse dosis van 1 mg/kg lichaamsgewicht en kan, indien gewenst, geleidelijk worden verhoogd tot 3 mg/kg lichaamsgewicht. De aanbevolen dosis voor behandeling van vermoedelijke schimmelinfecties bij patiënten met febrile neutropenie is 3 mg/kg/dag.

Een gemiddelde behandeling bestaat uit een stapsgewijs toenemende cumulatieve dosis van 1 tot 3 g amfotericine B als AmBisome, gegeven over een periode van 3-4 weken.

- Behandeling van mucormycose: Start de behandeling met 5 mg/kg, dagelijks toegediend. De duur van de behandeling dient op individuele basis te worden bepaald, afhankelijk van de omstandigheden omtrent de toestand van de patiënt. In klinisch onderzoek en in de klinische praktijk zijn doses van meer dan 5 mg/kg gebruikt. Er zijn beperkte gegevens over de veiligheid en werkzaamheid van AmBisome voor de behandeling van mucormycose met deze hogere doses en daarom dient er een beoordeling van de voordelen en risico's voor de individuele patiënt plaats te vinden om te bepalen of de mogelijke voordelen van behandeling worden geacht op te wegen tegen het bekende verhoogde risico op toxiciteit met hogere doses AmBisome. Zie rubriek 4.4.

Pediatische patiënten

Systemische schimmelinfecties zijn bij pediatische patiënten met succes behandeld met AmBisome zonder meldingen van ongewone bijwerkingen. AmBisome is onderzocht bij pediatische patiënten in de leeftijd van één maand tot 18 jaar oud. Net zoals voor volwassenen moet de dosering ook worden berekend op basis van kg per lichaamsgewicht. De veiligheid en werkzaamheid van AmBisome zijn niet vastgelegd bij zuigelingen jonger dan één maand oud.

Oudere patiënten

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over de behandeling van oudere patiënten om specifieke aanbevelingen te geven voor deze patiënten. Er zijn echter geen gegevens die erop wijzen dat oudere patiënten een andere dosis zouden moeten ontvangen.

Nierfunctiestoornis

In klinisch onderzoek is AmBisome toegediend bij patiënten met reeds bestaande nierfunctiestoornis bij doses van 1-5 mg/kg/dag en geen aanpassing van de dosis of frequentie van toediening was noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar waarop dosisaanbevelingen moeten worden gebaseerd

voor patiënten met een leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het product voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Anafylactische en anafylactoïde reacties zijn gemeld in verband met infusie met AmBisome. Als een ernstige anafylactische/anafylactoïde reactie optreedt, moet de infusie onmiddellijk worden gestaakt en mag de patiënt geen verdere infusies met AmBisome krijgen. Ventriculaire aritmie is waargenomen als hoge doses te snel via infusie worden toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie.

Andere reacties die verband houden met de infusie kunnen optreden tijdens toediening van amfotericine B-bevattende producten, inclusief AmBisome (zie rubriek 4.8).

Om hartritmestoornissen te voorkomen, worden lagere infusiesnelheden (over een periode van twee uur) aanbevolen.

Lagere infusiesnelheden (over een periode van twee uur) of routinedoses van difenhydramine, paracetamol, pethidine en/of hydrocortison zijn gemeld als succesvol bij de preventie of behandeling van andere reacties, die verband houden met de infusie, dan hartritmestoornissen.

Van AmBisome is aangetoond dat het minder toxisch is dan conventionele amfotericine B, met name met betrekking tot nefrotoxiciteit; er kunnen echter nog steeds bijwerkingen voorkomen, met inbegrip van bijwerkingen met betrekking tot de nieren.

In onderzoeken waarbij AmBisome 3 mg/kg per dag werd vergeleken met hogere doses (5, 6 of 10 mg/kg per dag) werd vastgesteld dat de incidentiepercentages van toegenomen serumcreatinine, hypokaliëmie en hypomagnesiëmie aanzienlijk hoger lagen in de groepen met hoge dosis.

Serumelektrolyten, met name kalium en magnesium, alsook de nier-, lever- en hemopoëtische functie dienen regelmatig te worden gecontroleerd in het laboratorium. Vanwege het risico van hypokaliëmie kan het noodzakelijk zijn om tijdens toediening van AmBisome naar behoefte kalium toe te voegen. Indien klinisch significante reductie in de nierfunctie of verslechtering van andere parameters optreedt, dient overwogen te worden de dosis te verlagen of de behandeling te onderbreken of te staken. Er zijn gevallen van hyperkaliëmie (waarvan sommige leidden tot hartritmestoornissen en hartstilstand) gemeld. De meeste gevallen deden zich voor bij patiënten met nierinsufficiëntie en enkele gevallen na kaliumsuppletie bij patiënten met eerdere hypokaliëmie. Daarom moeten de nierfunctie en de laboratoriumwaarde van kalium voorafgaand aan de behandeling en tijdens de behandeling worden gemeten. Dit is met name belangrijk bij patiënten met reeds bestaande nierziekte, die al nierfalen hebben gehad, of bij patiënten die gelijktijdig

nefrotoxische geneesmiddelen toegediend krijgen (zie rubriek 4.5).

Acute toxiciteit van de longen is gemeld bij patiënten aan wie amfotericine B (als natriumdeoxycholaatcomplex) werd gegeven tijdens of kort na leukocytentransfusies. Aanbevolen wordt dat deze infusies zo lang mogelijk gespreid worden gegeven en dat de longfunctie wordt gecontroleerd.

Er zijn geen bekende gegevens met betrekking tot de affiniteit van de intacte liposomen voor dialysemembranen; derhalve dient ter vermindering van een mogelijk verlies van werkzaamheid bij dialysepatiënten pas te worden begonnen met het toedienen van AmBisome nadat de dialyse is beëindigd.

Bij de behandeling van diabetespatiënten

Men dient er rekening mee te houden dat AmBisome in elke injectieflacon ongeveer 900 mg sacharose bevat.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Van de volgende geneesmiddelen is echter bekend dat ze een interactie vertonen met amfotericine B en dat ze een interactie kunnen vertonen met AmBisome:

Nefrotoxische geneesmiddelen: Gelijktijdige toediening van AmBisome met andere nefrotoxische middelen (bijvoorbeeld ciclosporine, aminoglycosiden en pentamidine) kan bij sommige patiënten het risico van geneesmiddelgeïnduceerde nefrotoxiciteit verhogen. Bij patiënten die gelijktijdig ciclosporine en/of aminoglycosiden ontvingen, werd AmBisome echter in verband gebracht met aanzienlijk minder nefrotoxiciteit in vergelijking met amfotericine B. Een regelmatige controle van de nierfunctie wordt aanbevolen bij patiënten die AmBisome samen met nefrotoxische geneesmiddelen toegediend krijgen.

Corticosteroiden, corticotropine (ACTH) en diuretica: Gelijktijdig gebruik van corticosteroiden, ACTH en diuretica (lis- en thiazidediuretica) kan hypokaliëmie versterken.

Digitalisglycosiden: Hypokaliëmie als gevolg van AmBisome kan digitalistoxiciteit versterken.

Skeletspierrelaxantia: Hypokaliëmie als gevolg van AmBisome kan het curariforme effect van skeletspierrelaxantia (bijvoorbeeld tubocurarine) versterken.

Antimycotica: Gelijktijdig gebruik met flucytosine kan de toxiciteit van flucytosine verhogen door mogelijke toename van de opname ervan in de cellen en/of door verstoring van de uitscheiding ervan via de nieren. Van conventionele amfotericine B is gemeld dat die een interactie vertoont met imidazolen.

Antineoplastische middelen: Gelijktijdig gebruik van antineoplastische middelen kan leiden tot een groter risico op niertoxiciteit, bronchospasme en hypotensie. Gelijktijdige toediening van antineoplastische middelen moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren.

Leukocytentransfusies: Acute toxiciteit van de longen is gemeld bij patiënten aan wie amfotericine B (als natriumdeoxycholaatcomplex) werd gegeven tijdens of kort na leukocytentransfusies. Aanbevolen wordt dat deze infusies zo lang mogelijk gespreid worden gegeven en dat de longfunctie wordt gecontroleerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van AmBisome op de vruchtbaarheid.

Zwangerschap

De veiligheid van AmBisome is niet vastgesteld bij zwangere vrouwen. AmBisome mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de mogelijke voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's voor de moeder en de foetus.

Systemische schimmelinfecties zijn bij zwangere vrouwen met succes behandeld met conventionele amfotericine B zonder duidelijke effecten op de foetus, maar het aantal gerapporteerde gevallen is onvoldoende om conclusies te trekken over de veiligheid van AmBisome tijdens de zwangerschap.

De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Teratogeniciteitsonderzoeken bij zowel ratten als konijnen hebben aangetoond dat AmBisome geen teratogeen potentieel had bij deze species (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of AmBisome in moedermelk wordt uitgescheiden. Bij een beslissing of borstvoeding wordt gegeven tijdens behandeling met AmBisome dient rekening te worden gehouden met het potentiële risico voor het kind en ook met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met AmBisome voor de moeder.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de beïnvloeding van AmBisome op de rijvaardigheid en/of op het vermogen om machines te bedienen. Een aantal van de hieronder vermelde bijwerkingen van AmBisome kan van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, maar de klinische toestand van de meeste patiënten die werden behandeld met AmBisome sluit het besturen van voertuigen of bedienen van machines uit.

4.8 Bijwerkingen

Over het algemeen kwamen de bijwerkingen van AmBisome overeen met de bijwerkingen van conventionele amfotericine B, maar waren zij minder frequent en minder ernstig.

Koorts en koude rillingen/rigors zijn de meest frequente infusiegerelateerde reacties die zich naar verwachting zullen voordoen tijdens de toediening van AmBisome. In twee dubbelblinde, vergelijkende onderzoeken ondervonden met AmBisome behandelde

patiënten een aanzienlijk lagere incidentie van infusiegerelateerde reacties, in vergelijking met patiënten die werden behandeld met conventionele amfotericine B of amfotericine B-lipidencomplex. Minder frequente infusiegerelateerde reacties kunnen bestaan uit een of meer van de volgende symptomen die een drukkend gevoel of pijn op de borst, dyspneu, bronchospasme, overmatig blozen, tachycardie, hypotensie en musculoskeletale pijn (beschreven als artralgie, rugpijn en botpijn) omvatten. Deze symptomen verdwenen snel wanneer de infusie werd stopgezet. Deze reacties doen zich mogelijk niet voor bij elke volgende dosis of wanneer lagere infusiesnelheden (over een periode van 2 uur) worden gebruikt. Bovendien kunnen infusiegerelateerde reacties ook worden voorkomen door premedicatie te gebruiken. Ernstige infusiegerelateerde reacties kunnen echter nopen tot definitieve stopzetting van AmBisome (zie rubriek 4.4).

Nefrotoxiciteit doet zich enigszins voor bij conventionele amfotericine B, bij de meeste patiënten die het geneesmiddel intraveneus toegediend krijgen. In twee dubbelblinde onderzoeken is de incidentie van nefrotoxiciteit met AmBisome (zoals gemeten door middel van een serumcreatinineverhoging van meer dan 2 keer basislijnmeting), ongeveer de helft van de voor conventionele amfotericine B of amfotericine B-lipidencomplex gemelde incidentie.

De volgende bijwerkingen zijn toegeschreven aan AmBisome. De incidentie is gebaseerd op de analyse van gepoolde klinische onderzoeken van 688 met AmBisome behandelde patiënten. De bijwerkingen worden hieronder vermeld op lichaamssysteem/orgaanklasse met behulp van MedDRA en zijn gerangschikt op frequentie.

Frequenties worden gedefinieerd als:

Zeer vaak	$\geq 1/10$
Vaak	$\geq 1/100, < 1/10$
Soms	$\geq 1/1.000, < 1/100$
Zeer zelden	$< 1/10.000$

BLOED- EN LYMFESTELSELAANDOENINGEN

Vaak: anemie

Soms: trombocytopenie

IMMUUNSYSTEEMAANDOENINGEN

Soms: anafylactoïde reactie

VOEDINGS- EN STOFWISSELINGSSTOORNISSEN

Zeer vaak: hypokaliëmie

Vaak: hyponatriëmie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, hyperglykemie

ZENUWSTELSELAANDOENINGEN

Vaak: hoofdpijn

Soms: convulsie

HARTAANDOENINGEN

Vaak: tachycardie

BLOEDVATAANDOENINGEN

Vaak: hypotensie, vasodilatatie, overmatig blozen

ADEMHALINGSSTELSEL-, BORSTKAS- EN MEDIASTINUMAANDOENINGEN

Vaak: dyspneu

Soms: bronchospasme

MAAGDARMSTELSELAANDOENINGEN

Zeer vaak: nausea, braken

Vaak: diarree, abdominale pijn

LEVER- EN GALAANDOENINGEN

Vaak: leverfunctietests abnormaal (hyperbilirubinemie, alkalische fosfatase verhoogd, verhoogde transaminasen)

HUID- EN ONDERHUIDAANDOENINGEN

Vaak: rash

SKELETSPIERSTELSEL- EN BINDWEEFSELAANDOENINGEN

Vaak: rugpijn

NIER- EN URINEWEGAANDOENINGEN

Vaak: verhoogd creatinine, bloedureum verhoogd

ALGEMENE AANDOENINGEN EN TOEDIENINGSPLAATSSTOORNISSEN

Zeer vaak: rigors, pyrexie

Vaak: borstkaspijn

Naast meldingen van bijwerkingen uit klinische onderzoeken, zijn ook de volgende mogelijke bijwerkingen vastgesteld tijdens postmarketinggebruik van AmBisome.

VOEDINGS- EN STOFWISSELINGSSTOORNISSEN

Vaak: Hyperkaliëmie

HARTAANDOENINGEN

Vaak: hartstilstand, aritmie

BLOEDVATAANDOENINGEN

Frequentie niet bekend: hypertensie

IMMUUNSYSTEEMAANDOENINGEN

Vaak: overgevoeligheid

Soms: anafylactische reacties

HUID- EN ONDERHUIDAANDOENINGEN

Vaak: angioneurotisch oedeem

SKELETSPIERSTELSEL- EN BINDWEEFSELAANDOENINGEN

Vaak: musculoskeletale pijn (beschreven als artralgie of botpijn)

Soms: rabdomyolyse (geassocieerd met hypokaliëmie)

NIER- EN URINEWEGAANDOENINGEN

Vaak: renaal falen, renale insufficiëntie

Interferentie met chemische tests op basis van fosfor:

Valse verhogingen van serumfosfaat kunnen optreden wanneer monsters van patiënten, die AmBisome toegediend krijgen, geanalyseerd worden met de PHOSm-test (bijvoorbeeld gebruikt in Beckman Coulter-analyseapparaten, met inbegrip van de Synchron LX20). Deze test is bedoeld voor de kwantitatieve bepaling van anorganische fosfor in monsters van humaan serum, plasma of urine.

In zeldzame gevallen tijdens de behandeling met conventionele amfotericine B zijn ook de volgende mogelijke bijwerkingen vastgesteld:

Tijdelijk gehoorverlies, tinnitus, visuele stoornissen en dubbel zicht.

Hypertensie heeft zich in individuele gevallen voorgedaan na infusie van conventionele amfotericine B.

Pediatrische patiënten:

Het verdraagbaarheidsprofiel van AmBisome bij pediatrische patiënten stemt overeen met het verdraagbaarheidsprofiel bij volwassen patiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen:

De toxiciteit van AmBisome als gevolg van acute overdosering is niet gepreciseerd.

Beheer:

Bij overdosering moet de toediening onmiddellijk worden gestaakt. Observeer de klinische status zorgvuldig, inclusief nier- en leverfunctie, serumelektrolyten en hematologische status.

Hemodialyse of peritoneale dialyse lijkt niet van invloed te zijn op de eliminatie van AmBisome.

Specifieke patiëntengroepen (waaronder pediatrische patiënten):

Er is geen aanvullende informatie beschikbaar voor specifieke patiëntengroepen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Werkingsmechanisme/farmacodynamiek:

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik, antibiotica;
ATC-code: J02AA01.

Amfotericine is een antimycotisch macrocyclisch polyeenantibioticum, geproduceerd door *Streptomyces nodosus*. Liposomen zijn gesloten, bolvormige vesikels, gevormd uit een verscheidenheid aan amfifiele stoffen, zoals fosfolipiden. Wanneer zij worden blootgesteld aan waterige oplossingen ordenen fosfolipiden zich in membraan-dubbellaag. Het lipofiele gedeelte van amfotericine zorgt ervoor dat het geneesmiddel in de lipiden-dubbellaag van de liposomen wordt geïntegreerd.

Amfotericine B is een antimycoticum dat fungistatische of fungicide eigenschappen heeft afhankelijk van de concentratie ervan in lichaamsvloeistoffen en de gevoeligheid van het organisme. Het geneesmiddel bindt waarschijnlijk aan de sterolen die aanwezig zijn in het celmembraan van de schimmel, hetgeen resulteert in een verandering van de permeabiliteit van het membraan waardoor lekkage van een aantal kleine moleculen mogelijk is. De celmembranen van zoogdieren bevatten eveneens sterolen, hetgeen erop zou kunnen wijzen dat de schade veroorzaakt bij zowel humane cellen als schimmelcellen optreedt door middel van hetzelfde mechanisme.

Microbiologie:

Amfotericine B, de antimycotische component van AmBisome, is zeer werkzaam *in vitro* tegen een grote verscheidenheid aan schimmels. De meeste stammen van *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* en *Aspergillus fumigatus* worden *in vitro* geremd door amfotericine B-concentraties die variëren van 0,03 tot 1,0 µg/ml. Amfotericine B heeft weinig of geen effect op bacteriën en virussen.

Monsters voor schimmelkweek en andere relevante laboratoriumonderzoeken (serologie, histopathologie) moeten vóór de behandeling worden genomen om de verantwoordelijke micro-organismen te identificeren. De behandeling kan worden opgestart voordat de resultaten van de kweek en andere laboratoriumonderzoeken bekend zijn. Zodra deze resultaten beschikbaar zijn, moet de anti-infectieuze behandeling echter wel dienovereenkomstig worden aangepast.

Voor bepaalde soorten kan de gevoeligheid variëren in functie van de geografische regio en in functie van de tijd. Het is dus zinvol om over gevoeligheidsinformatie te beschikken, met name bij de behandeling van ernstige infecties. De informatie in tabel 1 en 2 geeft een indicatie van de waarschijnlijkheid dat bepaalde micro-organismen al dan niet gevoelig zijn voor AmBisome. Zoals bij alle antimicrobiële stoffen zijn er klinische isolaten met een verminderde gevoeligheid voor AmBisome geïdentificeerd.

Er zijn gevoeligheidstests van gesporuleerde gisten en schimmels uitgevoerd volgens de methoden van het subcomité 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). Raadpleeg tabel 1 en 2 voor de in-vitrogevoeligheidsgegevens.

Tabel 1: *In vitro* gevoeligheid van AmBisome voor gistsoorten

Soort	Aantal isolaten	Spreiding [µg/ml]	MRC ₅₀ * (µg/ml) L-AmB
<i>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
Overige			
<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

MRC₅₀ = minimale remmende concentratie die de groei van de betreffende soorten met 50% afremt.

* [Lass-Flörl](#) Abschlussbericht IX-DE-131-0191 d.d. 15 april 2007. Bron: Lass-Flörl 2008

Tabel 2: *In vitro* gevoeligheid van AmBisome voor schimmelsoorten

Soort	Aantal isolaten	Spreiding [µg/ml]	MRC ₅₀ * (µg/ml) L-AmB
<i>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>Rhizomucor</i>	17	0,3-0,125	0,3
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125-1	0,125
<i>Absidia</i>	17	0,5-2	0,5
<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>oligosporus</i>	3	0,03-0,25	0,3
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1-4	1
<i>Rhizopus</i>	12	1-4	1
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03-0,5	0,3
<i>Mucor</i>	11	0,03-0,5	0,3
<i>Cunninghamella</i>	4	0,5-4	

Overige			
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	>8	>8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1-2	1
<i>Penicillium marneffei</i>	2	0,03-0,25	0,03
<i>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>Rhinocladiella aquaspersa</i>	2	0,5-1	0,5

MRC₅₀ = minimale remmende concentratie die de groei van de betreffende soorten met 50% afremt.

* [Lass-Flörl](#) Abschlussbericht IX-DE-131-0191 d.d. 15 april 2007. Bron: Lass-Flörl 2008

Klinische werkzaamheid

De werkzaamheid van AmBisome is vastgesteld in een reeks klinische onderzoeken, waarin het gebruik van AmBisome werd onderzocht bij de behandeling van systemische mycotische infecties, de empirische behandeling van koorts van onbekende oorsprong bij neutropenische patiënten, en bij de behandeling van viscerale leishmaniase. Deze onderzoeken omvatten vergelijkende gerandomiseerde onderzoeken waarin AmBisome werd vergeleken met conventionele amfotericine B bij bewezen infecties met *Aspergillus* en *Candida*. De werkzaamheid van beide geneesmiddelen bleek gelijkwaardig te zijn. Bij volwassenen en kinderen met febriele neutropenie die vermoedelijk een schimmelinfectie hebben, hebben de resultaten van een gerandomiseerd en dubbelblind klinisch onderzoek aangetoond dat AmBisome even werkzaam is als conventionele amfotericine B wanneer het in een dosis van 3 mg/kg/dag wordt toegediend. De werkzaamheid van AmBisome bij de behandeling van viscerale leishmaniase is duidelijk aangetoond in een grote populatie van immunocompetente en immuungecompromitteerde patiënten.

Invasieve filamenteuze schimmelinfecties (IFFI), waaronder verschillende soorten *Aspergillus*: de werkzaamheid van AmBisome is aangetoond in het kader van een grootschalig prospectief, gerandomiseerd onderzoek dat in meerdere centra werd uitgevoerd als eerstelijnsbehandeling bij immuungecompromitteerde volwassenen en kinderen, waarvan het merendeel neutropenie (> 30 dagen) en een bewezen of vermoedelijke IFFI had (AmBiLoad-onderzoek). De patiënten werden gedurende 12 weken gevolgd. Een standaard doseerschema van 3 mg/kg/dag (N=107) werd vergeleken met een ladingsdoseerschema van 10 mg/kg/dag (N=94) gedurende de eerste 14 dagen van de behandeling. De gunstige algemene responspercentages waren 50% van de proefpersonen in de standaarddosisgroep en 46% van de proefpersonen in de ladingsdosisgroep in de gewijzigde “intent to treat” analyse groep. De waargenomen verschillen waren niet statistisch significant. De mediane tijd tot het verdwijnen van de koorts was vergelijkbaar bij de groep die de standaarddosis kreeg en de groep die de ladingsdosis kreeg (resp. 6 en 5 dagen). Twaalf weken na toediening van de eerste dosis AmBisome bedroeg het overlevingspercentage 72% in de groep die de standaarddosis kreeg en 59% in de groep die de ladingsdosis kreeg. Dit verschil is statistisch niet significant.

Invasieve candidiasis: in een niet-inferieur, gerandomiseerd, dubbelblind en multinationalaal onderzoek bij volwassen en pediatrie patiënten was AmBisome (3 mg/kg/dag) even werkzaam als micafungine (100 mg/dag [lichaamsgewicht > 40 kg] of 2

mg/kg/dag [lichaamsgewicht \leq 40 kg]) bij de eerstelijnsbehandeling van candidemie en invasieve candidiasis. AmBisome en micafungine werden gedurende een mediane tijd van 15 dagen toegediend. De gunstige algemene responspercentages bedroegen 89,5% (170/190) in de groep die AmBisome kreeg en 89,6% (181/202) in de groep die micafungine kreeg (per protocol analyse groep), (Kuse et al., Lancet 2007;369:1519-27). Uit het pediatrie subonderzoek waar patiënten, inclusief premature zuigelingen, sinds hun geboorte in waren opgenomen, bleek een hogere numerieke respons bij patiënten die met AmBisome werden behandeld. Dat was het geval bij patiënten van alle leeftijden, uitgezonderd premature zuigelingen. Dit waren de gunstige algemene responspercentages: 88,1% (37/42) bij AmBisome en 85,4% (35/41) bij micafungine (steekproefanalyse per protocol) (Queiroz-Telles et al., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9): 1-7).

Invasieve zygomycose: 59 hematologische patiënten met bewezen of vermoedelijke mucormycose (zygomycose) namen deel aan een retrospectief onderzoek dat gedurende een periode van 15 jaar werd uitgevoerd. De werkzaamheid van de behandeling werd aangetoond bij 18 patiënten (37%): 9 van de 39 patiënten die conventionele amfotericine B hadden ontvangen (23%) en 7 van de 12 patiënten die AmBisome hadden ontvangen (58%) vertoonden respons op de behandeling (Pagano et al., Haematologica. 2004;89(2):207-14).

Pediatrie patiënten:

Het farmacodynamische profiel van AmBisome bij pediatrie patiënten stemt overeen met het farmacodynamische profiel bij volwassen patiënten.

De gegevens die de werkzaamheid van AmBisome bij de behandeling van een invasieve schimmelinfectie en febriele neutropenie ondersteunen, komen hoofdzakelijk uit 3 vergelijkende, gerandomiseerde en dubbelblinde onderzoeken bij 123 patiënten in de leeftijd van 1 maand tot 18 jaar oud. De resultaten waren de volgende:

Tabel 3: Werkzaamheid van AmBisome (3 mg/kg/dag) tijdens gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken bij pediatrie patiënten in de leeftijd van 4 weken tot 17 jaar oud, die lijden aan een invasieve schimmelinfectie en/of febriele neutropenie.

Onderzoek (vergelijkend)	Met AmBisome behandelde pediatrie patiënten (N)	Leeftijds-interval	Leeftijds-groep	Werkzaamheid van de behandeling met AmBisome (3 mg/kg/dag), n/N (%)	Werkzaamheid van de vergelijkende behandeling, n/N (%)
94 0 002 ^a (amfotericine B, 0,6 mg/kg/dag)	54	2 tot 17 jaar	< 13 jaar	21/38 (55,3 %)	22/37 (59,5 %)
			\geq 13 jaar	150/305 (49,2 %) ^b	147/307 (47,9 %) ^b
Queiroz-Telles ^c (micafungine, 2 mg/kg)	43	4 weken tot < 16 jaar	4 weken tot < 2 jaar	20/24 (83,3 %)	14/19 (73,7 %)
			2 tot < 12 jaar	12/16 (75,0 %)	10/15 (66,7 %)

			12 tot < 16 jaar	2/3 (66,7 %)	4/7 (57,1 %)
Maertens ^d (caspofungine, 70 mg/m ² op dag 1, vervolgens 50 mg/m ² per dag)	26	2 tot 17 jaar	2 tot 17 jaar	32 % (13,7-50,3) ^e	46,4 % (33,4- 59,5) ^e

a Werkzaamheidscriteria: een patiënt moet aan alle hierna genoemde criteria voldoen: (i) overleven gedurende 7 dagen na toediening van het onderzoeksgeneesmiddel; (ii) verdwijnen van de koorts gedurende de periode van neutropenie; (iii) verdwijnen van de door microbiologisch onderzoek bevestigde schimmelinfectie op het moment van opname in het onderzoek; (iv) geen schimmelinfectie tijdens de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel of binnen 7 dagen na toediening van de laatste dosis onderzoeksgeneesmiddel; en (v) geen voortijdige stopzetting van de behandeling met het onderzoeksgeneesmiddel als gevolg van toxiciteit of gebrek aan werkzaamheid.

b Omvat volwassen en pediatrie patiënten.

c Werkzaamheidscriteria: het primaire evaluatiecriterium is het responspercentage op basis van een evaluatie door de onderzoeker naar de algemene werkzaamheid van de behandeling, gedefinieerd als het bereiken van zowel een klinische als een mycologische respons aan het einde van de behandeling. Klinische respons werd gedefinieerd als het volledig of gedeeltelijk verdwijnen van de symptomen. Mycologische respons werd gedefinieerd als uitroeiing of vermoedelijke uitroeiing.

d Werkzaamheidscriteria: een patiënt moet aan alle hierna genoemde criteria voldoen: (i) effectieve behandeling van elke schimmelinfectie die in de oorspronkelijke staat aanwezig is; (ii) geen schimmelinfectie tijdens de behandeling of binnen 7 dagen na afloop van de behandeling; (iii) overleven gedurende 7 dagen na afloop van de behandeling; (iv) geen voortijdige stopzetting van de behandeling als gevolg van geneesmiddelgerelateerde toxiciteit of gebrek aan werkzaamheid; (v) verdwijnen van de koorts (temperatuur lager dan 38 °C gedurende ten minste 48 uur) gedurende de periode van neutropenie.

e Gunstige algemene respons en 95% betrouwbaarheidsintervallen.

AmBisome (3 mg/kg/dag) was even werkzaam als de geneesmiddelen waarmee het werd vergeleken (conventionele amfotericine B, micafungine of caspofungine) bij de behandeling van een invasieve schimmelinfectie en van febrile neutropenie bij zuigelingen, (jonge) kinderen en adolescenten. De mortaliteitscijfers waren laag en vergelijkbaar tussen AmBisome en de geneesmiddelen waarmee het werd vergeleken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetische profiel van AmBisome, op basis van totale plasmaconcentraties van amfotericine B, werd bepaald in één *open-label* dosisvariërend onderzoek bij kankerpatiënten met febrile neutropenie en beenmergtransplantatiepatiënten die gedurende 3 tot 20 dagen infusies met 1,0 tot 7,5 mg/kg/dag AmBisome over een periode van 1 uur ontvingen. AmBisome heeft een aanzienlijk ander farmacokinetisch profiel dan het in de literatuur gemelde voor conventionele presentaties van amfotericine B, met hogere plasmaconcentraties van amfotericine B (C_{max}) en verhoogde blootstelling (AUC_{0-24}) na toediening van AmBisome dan conventionele amfotericine B. Een samenvatting van de farmacokinetische parameters van dit onderzoek wordt gegeven in de onderstaande tabel.

Dosis (mg/kg)	Dosis-dag	N	C_{hoog} (µg/ml)	AUC_{0-24} (µg-u/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (µg-u/ml)	$T_{1/2}$ (u)	V (l/kg)	V_{ss} (l/kg)	Cl (ml/u/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	Laatste	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	Laatste	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	Laatste	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	Laatste	4	62,4 ± 17,7	382 ± 148	417 ± 155	6,9 ± 0,9	0,20 ± 0,07	0,17 ± 0,05	20 ± 7

Absorptie:

Na toediening van AmBisome werd *steady-state* snel bereikt (over het algemeen binnen 4 dagen na dosering). De farmacokinetiek van AmBisome na de eerste dosis lijkt zodanig niet-lineair dat serumconcentraties van AmBisome hoger zijn dan proportioneel met toenemende dosis. Van deze niet-proportionele dosisrespons wordt aangenomen dat deze het gevolg is van verzadiging van reticulo-endotheliale klaring van AmBisome. Er was geen significante geneesmiddelaccumulatie in het plasma na herhaalde toediening van 1 tot 7,5 mg/kg/dag.

Distributie:

Distributievolume op dag 1 en bij *steady-state* duidt erop dat er een extensieve weefseldistributie van AmBisome is.

Eliminatie:

Na herhaalde toediening van AmBisome was de terminale eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2\beta}$) voor AmBisome ongeveer 7 uur. De excretie van AmBisome is niet bestudeerd. De metabole routes voor amfotericine B en AmBisome zijn niet bekend.

Door de grootte van de liposomen is er geen glomerulaire filtratie en eliminatie via de nieren van AmBisome, waardoor interactie van amfotericine B met de cellen van de distale tubuli wordt vermeden en de kans van nefrotoxiciteit die wordt gezien bij conventionele amfotericine B-presentaties wordt verminderd.

Overige specifieke patiëntengroepen:

Nierfunctiestoornis:

Het effect van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van AmBisome is niet formeel bestudeerd. Beperkte gegevens duiden erop dat er geen dosisaanpassing nodig is bij patiënten die hemodialyse of filtratieprocedures ondergaan. Toediening van AmBisome dient echter vermeden te worden tijdens deze procedures.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij subchronische toxiciteitsonderzoeken bij honden (1 maand), konijnen (1 maand) en ratten (3 maanden) bij doses gelijk aan of, bij sommige soorten, lager dan de klinische therapeutische doses van 1 tot 3 mg/kg/dag, waren de doelorganen voor de toxiciteit van AmBisome de lever en de nieren, beide bekend als doelorganen voor toxiciteit van amfotericine B.

AmBisome bleek niet-mutageen te zijn in bacteriële en zoogdiersystemen.

Er is geen onderzoek naar carcinogeniciteit uitgevoerd met AmBisome.

Er werden geen bijwerkingen op de mannelijke of vrouwelijke voortplantingsfunctie opgemerkt bij ratten en er werd geen embryofoetale toxiciteit opgemerkt bij ratten en konijnen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gehydrogeneerde sojafosfatidylcholine, cholesterol, distearoylfosfatidylglycerol, alfa-tocoferol, sucrose, dinatriumsuccinaathexahydraat, natriumhydroxide, zoutzuur (chloroform, methanol, water voor injectie). Deze laatste drie hulpstoffen worden tijdens de productie verwijderd.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Dit geneesmiddel is onverenigbaar met zoutoplossingen en mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of met elektrolyten.

6.3 Houdbaarheid

-De houdbaarheid van het poeder in zijn oorspronkelijke injectieflacon is 4 jaar.

De uiterste gebruiksdatum wordt aangegeven op de verpakking met de aanduiding “EXP” gevolgd door 6 cijfers, waarvan de eerste 2 cijfers de laatste dag van de maand, de tweede 4 het jaar waarin het product vervalst, aangegeven.

-De houdbaarheid van AmBisome na het openen van de injectieflacon vanuit microbiologisch standpunt: in verband met het ontbreken van een bacteriostaticum moet de gereconstitueerde en verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt.

Vertragingen voorafgaand aan gebruik en de omstandigheden van bewaren vallen onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en dient 24 uur opslag bij 2-8 °C niet te overschrijden, wanneer de oplossing is gereconstitueerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Vanuit een fysisch-chemisch standpunt zijn de volgende gegevens echter aangetoond:

- Houdbaarheid na reconstitutie:

Maximaal 24 uur bij 25 ± 2 °C onder omgevingslichtomstandigheden voor glazen injectieflacons

Maximaal 7 dagen bij 2-8 °C voor glazen injectieflacons

Maximaal 7 dagen bij 2-8 °C voor polypropyleen spuit

- Houdbaarheid na verdunning met glucose:
PVC of polyolefine-infuuszak: zie tabel

Verdunnings middel	Verdunning	Conc. amfo B mg/ml	Max. bewaarperiode bij 2-8 °C	Max. bewaarperiode bij 25 ± 2 °C
5% glucose	1/2	2,0	7 dagen	72 uur
	1/8	0,5	7 dagen	72 uur
	1/20	0,2	7 dagen	24 uur
10% glucose	1/2	2,0	48 uur	72 uur
20% glucose	1/2	2,0	48 uur	72 uur

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaar het gelyofiliseerde poeder in zijn gesloten fles. Bewaren beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities van gereconstitueerd of verdund AmBisome, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking bevat 10 injectieflacons (15 ml, 20 ml) AmBisome; steriel, gelyofiliseerd, geel poeder of massa van 50 mg amfotericine B en 10 individueel verpakte 5-micronfilters.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

AMBISOME IS UITSLUITEND BEDOELD VOOR GEBRUIK IN ZIEKENHUIZEN EN MAG ALLEEN WORDEN TOEGEDIEND ONDER STRIKT TOEZICHT.

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor toediening met een intraveneuze infusie.

LEES DE GEHELE RUBRIEK ZORGVULDIG DOOR ALVORENS DE OPLOSSING TE BEREIDEN

AmBisome is NIET verwisselbaar met andere amfotericineproducten.

AmBisome moet worden gereconstitueerd met steriel water voor injectie (zonder bacteriostaticum) en verdund in glucoseoplossing (5%, 10% of 20%) voor uitsluitend infusie.

Het gebruik van een andere oplossing dan de aanbevolen oplossingen of de aanwezigheid van een bacteriostaticum (bijvoorbeeld benzylalcohol) in de oplossing kan precipitatie van AmBisome veroorzaken.

AmBisome is NIET compatibel met fysiologische zoutoplossing en mag niet worden gereconstitueerd of verdund met fysiologische zoutoplossing en evenmin toegediend met een intraveneus infuus dat eerder werd gebruikt voor fysiologische zoutoplossing, tenzij dat eerst werd doorgespoeld met glucoseoplossing (5%, 10% of 20%) voor infusie. Als dit niet mogelijk is, moet AmBisome met een apart infuus worden toegediend.

Meng AmBisome NIET met andere geneesmiddelen of elektrolyten.

Bij alle handelingen moet een aseptische techniek nauwgezet worden in acht genomen omdat AmBisome en de materialen, vermeld voor reconstitutie en verdunning, geen conserveermiddel of bacteriostaticum bevatten.

De injectieflacons van AmBisome die 50 mg liposomaal amfotericine B bevatten, worden als volgt bereid:

1. Voeg aan elke injectieflacon 12 ml steriel water voor injectie toe, om een oplossing te verkrijgen met een concentratie van 4 mg/ml amfotericine B.
2. SCHUD DE INJECTIEFLACON HARD, ONMIDDELLIJK nadat water is toegevoegd, gedurende 30 seconden om de AmBisome volledig te dispergeren. Na reconstitutie is het concentraat een doorschijnende, gele dispersie. Inspecteer de injectieflacon visueel op deeltjes en blijf schudden totdat alles volledig gedispergeerd is. Niet gebruiken als er precipitatie van vreemde deeltjes zichtbaar is.
3. Bereken de hoeveelheid gereconstitueerde AmBisome-oplossing (met een concentratie van 4 mg/ml) die verder moet worden verdund (zie de tabel hieronder).
4. De infusie wordt verkregen door verdunning van de gereconstitueerde AmBisome met één (1) deel tot negentien (19) delen glucoseoplossing (5%, 10% of 20%) voor infusie volgens volume, om een eindconcentratie op te leveren in het aanbevolen bereik van 2,00 mg/ml tot 0,2 mg/ml amfotericine B als AmBisome (zie de tabel hieronder).
5. Neem het berekende volume van de gereconstitueerde AmBisome-oplossing (4 mg/ml) in een steriele spuit. Instilleer met de meegeleverde 5-micronfilter de AmBisome-bereiding in een steriele recipiënt van PVC of polyolefine met de juiste hoeveelheid glucoseoplossing (5%, 10% of 20%) voor infusie.

Voorbeeld voor de bereiding van AmBisome-dispersie voor infusie bij een dosis van 3 mg/kg/dag in glucoseoplossing 5% voor infusie.

Gewicht (kg)	Aantal injectieflacons	Hoeveelheid AmBisome (mg) die moet worden opgetrokken voor verdere verdunning	Volume gereconstitueerde AmBisome (ml)*	Tot een concentratie van 0,2 mg/ml (1/19 verdunning)		Tot een concentratie van 2,0 mg/ml (1/2 verdunning)	
				Volume van 5% glucose dat nodig is (ml)	Totaal volume (ml; AmBisome plus 5% glucose)	Volume van 5% glucose dat nodig is (ml)	Totaal volume (ml; AmBisome plus 5% glucose)
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
----	---	-----	-------	----------	-------	-------	-------

* Elke injectieflacon van AmBisome (liposomaal amfotericine B 50 mg) wordt gereconstitueerd met 12 ml water voor injectie tot een concentratie van 4 mg/ml amfotericine B.

Voor intraveneuze infusie van AmBisome kan een *in-line* membraanfilter worden gebruikt. De gemiddelde diameter van de poriën van het filter mag echter niet kleiner zijn dan 1,0 micron.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE166257

Wijze van aflevering

Geneesmiddel op medisch voorschrift

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 juli 1994

Datum van laatste verlenging: 14 september 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2024

Datum van goedkeuring: 04/2024