

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AmBisome Amphotericin B liposomal B 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 50 mg Amphotericin B eingebettet in Liposomen. Nach der Rekonstitution enthält das Konzentrat 4 mg/ml Amphotericin B.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion.

Gelbes, lyophilisiertes Pulver.

pH 5,0 - 6,0

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

AmBisome ist angezeigt zur

- Behandlung von schweren systemischen und/oder tiefen Mykosen.
Zu den erfolgreich mit AmBisome behandelten Mykosen gehören disseminierte Candidose, Aspergillose, Kryptokokkenmeningitis, Mucormykose und chronisches Myzetom.
- empirischen Behandlung von vermuteten Pilzinfektionen bei Patienten mit febriler Neutropenie.

AmBisome wird angewendet bei Säuglingen, Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

AmBisome wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30 bis 60 Minuten verabreicht. Für Tagesdosen über 5 mg/kg wird eine intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 2 Stunden empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und 6.6). Die empfohlene Konzentration für die intravenöse Infusion beträgt 0,20 mg/ml bis 2 mg/ml Amphotericin B als AmBisome.

Behandlung von systemischen und/oder tiefen Mykosen:

Die Behandlung wird üblicherweise mit einer täglichen Dosis von 1 mg AmBisome pro Kilogramm Körpergewicht begonnen und kann bei Bedarf schrittweise auf 3 mg/kg KG erhöht werden.

Aus den bisher vorliegenden Daten kann keine Empfehlung für die erforderliche Gesamtdosis und die Dauer der Behandlung abgeleitet werden. In der Regel wird eine kumulative Dosis von 1 bis 3 g Amphotericin B als AmBisome über 3 bis 4 Wochen verabreicht.

Die Dosierung von Amphotericin B als AmBisome muss den Bedürfnissen des einzelnen Patienten individuell angepasst werden.

- Behandlung von Mucormykosen:

Die Behandlung sollte mit einer täglichen Dosis von 5 mg/kg KG begonnen werden. Die Behandlungsdauer sollte individuell festgelegt werden. Eine Behandlungsdauer von bis zu 56 Tagen ist gängige klinische Praxis. Eine längere Behandlungsdauer kann bei tiefsitzenden Infektionen oder im Falle von verlängerten Chemotherapiezyklen oder Neutropenie erforderlich sein.

Höhere Dosen als 5 mg/kg KG wurden bereits in klinischen Studien und der klinischen Praxis angewendet. Es gibt nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von AmBisome zur Behandlung der Mucormykose mit diesen höheren Dosen. Daher sollte für jeden einzelnen Patienten eine Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, um zu bestimmen, ob der potentielle Nutzen der Behandlung das bekannte erhöhte Risiko einer Toxizität von höheren AmBisome-Dosen überwiegt. Siehe Abschnitt 4.4.

Empirische Behandlung bei febriler Neutropenie:

Die empfohlene Tagesdosis beträgt 3 mg/kg KG.

Pädiatrische Patienten: AmBisome wurde an pädiatrischen Patienten im Alter von 1 Monat bis 18 Jahren untersucht. Die Dosis ist wie für Erwachsene nach kg Körpergewicht zu berechnen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von AmBisome bei Säuglingen unter 1 Monat wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten: Es ist keine Anpassung der Dosis oder des Dosisintervalls erforderlich.

Niereninsuffizienz: AmBisome wurde bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz in Dosen von 1-5 mg/kg/Tag in klinischen Studien angewendet, wobei keine Anpassung der Dosis oder des Dosisintervalls erforderlich war (siehe Abschnitt 4.4).

Leberinsuffizienz: Für eine Dosisempfehlung bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.4).

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

Art der Anwendung:

Intravenöse Anwendung.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, außer wenn nach Meinung des Arztes die zu behandelnde Infektion lebensbedrohlich ist und nur mit AmBisome behandelt werden kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Zusammenhang mit AmBisome-Infusionen wurde über anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Falls eine schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion auftritt, muss die Infusion sofort abgesetzt werden und der Patient darf keine weiteren AmBisome-Infusionen erhalten.

Während der Verabreichung von Amphotericin B enthaltenden Arzneimitteln, einschließlich AmBisome, können andere schwere infusionsbedingte Reaktionen auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Infusionsassoziierte Reaktionen nehmen in der Regel an Häufigkeit und Ausprägung unter Fortführung der Therapie ab, können jedoch durch Verlangsamung der Infusionsraten (über 2 Stunden) oder durch Verabreichung von üblichen Dosen von Diphenhydramin, Paracetamol, Pethidin und/oder Hydrokortison vermieden oder behandelt werden.

AmBisome ist erwiesenermaßen erheblich weniger toxisch als konventionelles Amphotericin B, besonders im Hinblick auf die Nierentoxizität. Trotzdem können Nebenwirkungen, einschließlich unerwünschter Nierenreaktionen, auftreten und bei Bedarf einer Langzeittherapie sollte mit besonderer Vorsicht vorgegangen werden.

In Studien zum Vergleich einer Tagesdosis von 3 mg/kg AmBisome mit höheren Dosen (5, 6 oder 10 mg/kg pro Tag) wurde festgestellt, dass die Inzidenzraten von Serumkreatininanstiegen, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie in den hohen Dosisgruppen deutlich höher waren.

Nieren- und Leberfunktion und Hämatopoese sollten durch regelmäßige Laboruntersuchungen überprüft werden. Zusätzlich sollten die Serumelektrolyte, insbesondere Kalium und Magnesium, überwacht werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten, die nephrotoxische Begleitmedikation erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Auf Grund des Risikos für Hypokaliämie kann während des AmBisome-Behandlungszyklus eine ausreichende Kaliumsubstitution erforderlich sein. Falls eine klinisch signifikante Abnahme der Nierenfunktion oder eine Verschlechterung anderer Parameter auftritt, ist eine Dosisreduktion, eine Unterbrechung oder ein Abbruch der Behandlung in Erwägung zu ziehen.

Bei Patienten, die Amphotericin B (als Natriumdeoxycholatkomplex) während oder kurz nach Leukozytentransfusionen erhalten haben, wurde über eine akute Lungentoxizität berichtet. Es wird empfohlen, diese Infusionen in möglichst langen Abständen zu verabreichen und die Lungenfunktion zu überwachen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Bei der Behandlung von Diabetikern:

Es muss beachtet werden, dass AmBisome etwa 900 mg Saccharose pro Durchstechflasche enthält.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit AmBisome wurden keine speziellen Interaktionsstudien durchgeführt. Jedoch sind von folgenden Arzneimitteln Wechselwirkungen mit Amphotericin B bekannt und Interaktionen mit AmBisome sind möglich.

Nephrotoxische Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von Amphotericin B mit anderen nephrotoxischen Substanzen (wie z.B. Ciclosporin, Aminoglykosiden und Pentamidin) kann bei manchen Patienten das Potenzial für eine arzneimittelinduzierte Nierentoxizität verstärken. Jedoch war AmBisome bei Patienten, die gleichzeitig Ciclosporin und/oder Aminoglykoside erhielten, signifikant weniger nephrotoxisch als Amphotericin B.

Corticosteroide, Corticotrophin (ACTH) und Diuretika:

Die gleichzeitige Anwendung von Corticosteroiden, ACTH und Diuretika (Schleifendiuretika und Thiazid) können die Hypokaliämie verstärken.

Digitalisglykoside:

Eine durch AmBisome induzierte Hypokaliämie kann die Toxizität von Digitalispräparaten verstärken.

Muskelrelaxantien:

Eine durch AmBisome induzierte Hypokaliämie kann die kurareartige Wirkung von Muskelrelaxantien (z.B. Tubocurarin) verstärken.

Antimykotika:

Die gleichzeitige Anwendung von Flucytosin kann die Toxizität von Flucytosin durch eine mögliche Erhöhung der zellulären Aufnahme und/oder eine Beeinträchtigung von dessen Ausscheidung über die Nieren erhöhen.

Antineoplastische Arzneimittel:

Die gleichzeitige Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln kann das Potenzial für renale Schädigungen, Bronchospasmen und Hypotonie verstärken. Bei der gleichzeitigen Verabreichung von antineoplastischen Arzneimitteln ist Vorsicht geboten.

Leukozytentransfusionen:

Bei Patienten, denen Amphotericin B (als Natriumdeoxycholatkomplex) während oder kurz nach Leukozytentransfusionen verabreicht wurde, wurde über eine akute pulmonale Toxizität berichtet. Es wird empfohlen, diese Infusionen in möglichst langen zeitlichen Abständen zu verabreichen und die Lungenfunktion zu überwachen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität:

Studien an Ratten zeigten keine Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität.

Schwangerschaft:

Studien zur Teratogenität bei Ratten und Kaninchen ergaben, dass AmBisome kein teratogenes Potential bei diesen Spezies besitzt (siehe auch Abschnitt 5.3).

Mit AmBisome wurden keine klinischen Studien zur Sicherheit bei Schwangeren durchgeführt.

Systemische Pilzinfektionen bei Schwangeren wurden mit konventionellem Amphotericin B erfolgreich und ohne erkennbare Wirkung auf den Fetus behandelt, aber die Zahl der berichteten Fälle ist zu gering, um daraus Schlussfolgerungen über die Sicherheit von AmBisome in der Schwangerschaft ziehen zu können.

Daher sollte AmBisome während der Schwangerschaft nur dann eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fetus übersteigt.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob AmBisome in die Muttermilch übertritt. Daher sollten Stillende nur dann mit AmBisome behandelt werden, wenn der Nutzen das mögliche Risiko übersteigt.

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

Es wurden keine Studien zu den Wirkungen von AmBisome auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Einige der unten angeführten Nebenwirkungen von AmBisome können die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Fieber und Kältegefühl/Schüttelfrost sind die häufigsten infusionsbedingten Reaktionen, die während der Verabreichung von AmBisome erwartet werden. Zu den selteneren infusionsbedingten Reaktionen zählen unter anderem Engegefühl oder Schmerzen in der Brust, Dyspnoe, Bronchospasmus, Flushing, Tachykardie, Hypotonie und Schmerzen der Skelettmuskulatur (beschrieben als Arthralgie, Rückenschmerzen oder Knochenschmerzen). Diese Reaktionen verschwinden nach dem Absetzen der Infusion rasch wieder und müssen nicht bei jeder weiteren Dosis oder bei langsameren Infusionsraten (über 2 Stunden) auftreten. Infusionsbedingte Reaktionen können zudem auch durch die Anwendung einer Vormedikation mit Diphenhydramin, Paracetamol, Pethidin und/oder Hydrokortison verhindert werden. Schwere infusionsbedingte Reaktionen können allerdings ein endgültiges Absetzen von AmBisome erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.4).

In zwei doppelblinden Vergleichsstudien zeigten mit AmBisome behandelte Patienten eine signifikant geringere Inzidenz von infusionsbedingten Reaktionen im Vergleich zu Patienten, die mit herkömmlichem Amphotericin B oder Amphotericin B-Lipidkomplex behandelt wurden.

In gepoolten Daten von randomisierten kontrollierten klinischen Studien, in denen AmBisome bei mehr als 1000 Patienten mit einer konventionellen Amphotericin B-Therapie verglichen wurde, waren die Nebenwirkungen bei den mit AmBisome behandelten Patienten bedeutend weniger schwerwiegend und weniger häufig als bei den mit konventionellem Amphotericin B behandelten Patienten.

Renale Schädigungen treten zu einem gewissen Grad auch bei konventionellem Amphotericin B bei den meisten Patienten, die das Arzneimittel intravenös erhalten, auf. In zwei doppelblinden Studien ist die Inzidenz für das Auftreten renaler Schädigungen unter AmBisome (gemessen an einem Serumkreatininanstieg um mehr als das Zweifache des Ausgangswerts) ungefähr halb so groß wie bei konventionellem Amphotericin B oder beim Amphotericin B-Lipidkomplex.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden AmBisome zugeschrieben und basieren auf den Daten klinischer Studien und Anwendungsbeobachtung. Die Häufigkeit basiert auf der Analyse von gepoolten Daten aus klinischen Studien an 688 mit AmBisome behandelten Patienten. Die Häufigkeit der in Anwendungsbeobachtungen identifizierten Nebenwirkungen ist nicht bekannt. Die Nebenwirkungen sind unten nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Konvention aufgeführt und nach Häufigkeit sortiert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Die Häufigkeit ist wie folgt definiert:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

ERKRANKUNGEN DES BLUTES UND DES LYMPHSYSTEMS

Gelegentlich:

Thrombozytopenie

Nicht bekannt:

Anämie

ERKRANKUNGEN DES IMMUNSYSTEMS

Gelegentlich:

anaphylaktoide Reaktion

Nicht bekannt:

anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit

STOFFWECHSEL- UND ERNÄHRUNGSSTÖRUNGEN

Sehr häufig:

Hypokaliämie

Häufig:

Hyponatriämie, Hypokalzämie, Hypomagnesiämie, Hyperglykämie

ERKRANKUNGEN DES NERVENSYSTEMS

Häufig:

Kopfschmerzen

Gelegentlich:

Krampfanfälle

HERZERKRANKUNGEN

Häufig:

Tachykardie

Nicht bekannt:

Herzstillstand, Arrhythmie

GEFÄSSERKRANKUNGEN

Häufig:

Hypotonie, Vasodilatation, Flushing

ERKRANKUNGEN DER ATEMWEGE, DES BRUSTRRAUMS UND MEDIASTINUMS*Häufig:*

Dyspnoe

Gelegentlich:

Bronchospasmus

ERKRANKUNGEN DES GASTROINTESTINALTRAKTS*Sehr häufig:*

Übelkeit, Erbrechen

Häufig:

Durchfall, Bauchschmerzen

LEBER UND GALLENERKRANKUNGEN*Häufig:*

abnormale Leberfunktionstests, Hyperbilirubinämie, Erhöhung der alkalischen Phosphatase

ERKRANKUNGEN DER HAUT UND DES UNTERHAUTZELLGEBEBES*Häufig:*

Hautausschlag

Nicht bekannt:

Angioneurotisches Ödem

SKELETTMUSKULATUR-, BINDEGEWEBS- UND KNOCHENERKRANKUNGEN*Häufig:*

Rückenschmerzen

Nicht bekannt:

Rhabdomyolyse (im Zusammenhang mit Hypokaliämie), Schmerzen der Skelettmuskulatur (beschrieben als Rückenschmerzen oder Knochenschmerzen)

ERKRANKUNGEN DER NIEREN UND HARNWEGE*Häufig:*

Erhöhung des Kreatininwertes, Erhöhung des Blutharnstoffs

Nicht bekannt:

Nierenversagen, Niereninsuffizienz

ALLGEMEINE ERKRANKUNGEN UND BESCHWERDEN AM VERABREICHUNGSORT*Sehr häufig:*

Rigor, Fieber

Häufig:

Brustschmerzen

Störung von Phosphorspiegelbestimmungen:

Die Werte für Serumphosphat können falsch erhöht sein, wenn Proben von Patienten, die AmBisome erhalten, mit dem PHOSm-Assay (z. B. in einem Analysegerät der Fa. Beckman Coulter, beispielsweise dem Synchron LX20) bestimmt werden. Dieser Assay dient zur quantitativen Bestimmung von anorganischem Phosphor in menschlichen Serum-, Plasma- oder Urinproben.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Toxizität von AmBisome bei akuter Überdosierung wurde nicht bestimmt. Im Fall einer Überdosierung muss die Verabreichung sofort abgebrochen werden. Der klinische Zustand des Patienten einschließlich Nieren- und Leberfunktion, Serumelektrolyte und der hämatologische Status erfordern eine sorgfältige Überwachung. Hämodialyse oder Peritonealdialyse scheinen die Elimination von AmBisome nicht zu beeinflussen, da es aufgrund der Größe der Liposomen nicht durch die Hämodialysemembran oder das Peritoneum treten kann, und daher mit keinem dieser Verfahren entfernt werden kann.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Antibiotika

ATC-Code: J02AA01

Amphotericin B ist ein makrozyklisches, antimykotisches Polyen-Antibiotikum, das von *Streptomyces nodus* gebildet wird. Liposomen sind geschlossene sphärische Vesikel, die von einer Vielfalt von amphiphilen Substanzen, wie z.B. Phospholipiden gebildet werden können. Phospholipide, die in wässrige Lösungen gebracht werden, ordnen sich selbst zu Doppelmembranen an. Der lipophile Molekülteil von Amphotericin B ermöglicht dabei, dass der Arzneistoff in die Lipiddoppelschicht der Liposomen integriert wird. Amphotericin B ist ein Antimykotikum, das in Abhängigkeit von der erzielten Konzentration in den Körperflüssigkeiten und der Empfindlichkeit des Pilzes fungistatisch oder fungizid wirkt. Die Wirkung beruht wahrscheinlich darauf, dass sich der Arzneistoff an Sterole in der Zellmembran des Pilzes bindet, wodurch es zu einer Änderung der Membranpermeabilität kommt, was den Austritt verschiedener kleiner Moleküle aus der Zelle ermöglicht. Auch Säugetierzellmembranen enthalten Sterole und man vermutet, dass der Schädigung von menschlichen Zellen und Pilzzellen durch Amphotericin B möglicherweise ein gemeinsamer Mechanismus zugrunde liegt.

Mikrobiologie:

Amphotericin B, die antimykotische Komponente von AmBisome, zeigt in vitro eine hochgradige Aktivität gegen viele Pilzarten, jedoch keine oder nur minimale Effekte auf Bakterien und Viren.

Proben für Pilzkulturen und andere relevante Laboruntersuchungen (Serologie, Histopathologie) sollten vor der Therapie genommen werden, um die verursachenden Organismen zu identifizieren. Die Therapie kann eingeleitet werden, bevor die Ergebnisse der Kulturen und anderer Laboruntersuchungen bekannt sind; sobald die Ergebnisse vorliegen, sollte die anti-infektive Therapie entsprechend angepasst werden.

Die Empfindlichkeit für ausgewählte Spezies kann geographisch und in Abhängigkeit von der Zeit variieren und regionale Informationen bezüglich der Empfindlichkeit sind, insbesondere bei der Behandlung von schweren Infektionen, erwünscht. Die in Tabelle 1 und 2 dargestellten Informationen dienen als Orientierungshilfe für Wahrscheinlichkeiten, ob Mikroorganismen empfindlich gegenüber AmBisome sein werden oder nicht. Wie für alle antimikrobiellen Wirkstoffe wurden Isolate mit herabgesetzter Empfindlichkeit gegenüber AmBisome identifiziert.

Empfindlichkeitstestungen für Hefen und sporenbildende Schimmelpilze wurden entsprechend den Methoden des Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (AFST-EUCAST, Lass-Flörl et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(10):3637-41) durchgeführt. Siehe Tabelle 1 und 2 für in vitro-Empfindlichkeitsdaten (MHK/MIC 90-Werte).

Tabelle 1: *In vitro*-Empfindlichkeit von Hefepilzen gegenüber AmBisome

Spezies	Anzahl der Isolate	Bereich [$\mu\text{g/ml}$]
Candida-Spezies		
<i>C. albicans</i>	59	0,015-0,12
<i>C. glabrata</i>	18	0,5-1
<i>C. parapsilosis</i>	18	0,5-1
<i>C. krusei</i>	19	0,5-2
<i>C. lusitaniae</i>	9	0,06-0,125
<i>C. tropicalis</i>	10	0,25-1
<i>C. guilliermondii</i>	4	0,06-0,12
Andere		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0,03-0,06
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>neoformans</i>	10	0,06-0,12
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gattii</i>	3	0,03-0,06
<i>Trichosporon inkin</i>	3	0,03-0,06
<i>Trichosporon asahii</i>	4	0,01-0,03
<i>Geotrichum candidum</i>	4	0,06-0,25

 Tabelle 2: *In vitro*-Empfindlichkeit von Schimmelpilzen gegenüber AmBisome

Spezies	Anzahl der Isolate	Bereich [$\mu\text{g/ml}$]
Aspergillus-Spezies		
<i>A. fumigatus</i>	29	0,5-2
<i>A. terreus</i>	34	2-4
<i>A. flavus</i>	21	1-4
<i>A. niger</i>	13	1-2
Mucormycetes		
<i>Rhizomucor</i> -Spezies	17	0,3-0,125
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125-1
<i>Absidia</i> -Spezies	17	0,5-2
<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>oligosporus</i>	3	0,03-0,25
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1-4
<i>Rhizopus</i> -Spezies	12	1-4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03-0,5
<i>Mucor</i> -Spezies	11	0,03-0,5
<i>Cunninghamella</i> -Spezies	4	0,5-4
Andere		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	> 8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1-2
<i>Penicillium marneffeii</i>	2	0,03-0,25
<i>Penicillium</i> -Spezies	2	0,5-1
<i>Fusarium solani</i>	2	4-8
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0,03-0,5
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	1-2

<i>Curvularia lunata</i>	2	0,125-0,5
<i>Bipolaris australiensis</i>	2	0,01-0,06
<i>Rhinocladiella aquaspersa</i>	2	0,5-1

Klinische Erfahrungen

Die Wirksamkeit von AmBisome wurde in einer Anzahl klinischer Studien zur Behandlung systemischer Pilzinfektionen, zur Therapie von Fieber unbekannter Ursache bei neutropenischen Patienten und zur Behandlung der viszeralen Leishmaniose ermittelt. Diese Studien schließen vergleichende randomisierte Studien mit AmBisome versus konventionellem Amphotericin B bei bestätigten *Aspergillus*- und *Candida*-Infektionen mit ein, bei denen die Wirksamkeit beider Arzneimittel vergleichbar war. Sowohl bei erwachsenen als auch bei pädiatrischen Patienten mit neutropenischem Fieber und vermuteter Pilzinfektion haben die Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie gezeigt, dass AmBisome, verabreicht mit 3 mg/kg/Tag, ebenso wirksam ist wie konventionelles Amphotericin B.

Invasive Fadenpilzinfektionen (Invasive Filamentous Fungal Infections, IFFI), einschließlich *Aspergillus* spp.: Die Wirksamkeit von AmBisome zur Primärtherapie einer gesicherten oder wahrscheinlichen IFFI wurde in einer großangelegten, prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie (AmBiLoad) bei immunkompromittierten, hauptsächlich neutropenischen Erwachsenen und Kindern (> 30 Tage) gezeigt. Die Patienten wurden für 12 Wochen beobachtet. Eine Standarddosierung mit 3 mg/kg/Tag (N=107) wurde mit einem Loading-Dose-Regime mit 10 mg/kg/Tag (N=94) während der ersten 14 Behandlungstage verglichen. Die Ansprechrate im modified intent-to-treat Analyse-Set betrug 50 % bei den Patienten mit Standarddosierung und 46% mit dem Loading-Dose-Regime. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant. Die mediane Zeit bis zur Entfieberung war bei der Standarddosierung und beim Loading-Dose-Regime ähnlich (6 bzw. 5 Tage). Zwölf Wochen nach der ersten AmBisome-Gabe betrug die Überlebensrate 72% bei Standarddosierung und 59 % beim Loading-Dose-Regime, ein Unterschied, der nicht statistisch signifikant war.

Invasive Candidiasis: In einer randomisierten, doppelblinden, multinationalen Nichtunterlegenheitsstudie an Erwachsenen und Kindern war AmBisome (3 mg/kg/Tag) als Primärtherapie einer Candidämie oder invasiven Candidiasis ebenso wirksam wie Micafungin (100 mg/Tag [Körpergewicht > 40 kg] oder 2 mg/kg/Tag [Körpergewicht ≤ 40 kg]). AmBisome und Micafungin wurden für eine mediane Dauer von 15 Tagen verabreicht. Die Ansprechrate betrug 89,5 % (170/190) in der AmBisome-Gruppe und 89,6 % (181/202) in der Micafungin-Gruppe (per protocol Analyse-Set), (Kuse et al., Lancet 2007;369:1519-27). Die pädiatrische Substudie, in die Patienten von Geburt an, einschließlich Frühgeborene, eingeschlossen wurden, zeigte eine numerisch höhere Ansprechrate bei mit AmBisome behandelten Patienten aller Altersgruppen, ausgenommen Frühgeborene. Die Ansprechrate betrug 88,1 % (37/42) für AmBisome und 85,4 % (35/41) für Micafungin (per protocol Analyse-Set) (Queiroz-Telles et al., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008;27(9):1-7).

Invasive Mucormykose: In einer retrospektiven Studie über einen Zeitraum von 15 Jahren wurden 59 hämatologische Patienten mit gesicherter oder vermuteter Mucormykose (Mucormykose) eingeschlossen. Die Therapie war erfolgreich bei 18 Patienten (37%): 9 von 39 Patienten, die konventionelles Amphotericin B (23%) und 7 von 12 Patienten, die AmBisome (58%) erhielten, sprachen auf die Therapie an (Pagano et al., Haematologica. 2004;89(2):207-14).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Das pharmakokinetische Profil von AmBisome wurde auf Basis der Gesamtkonzentration von Amphotericin B im Plasma bei Krebspatienten mit febriler Neutropenie sowie knochenmarkstransplantierten Patienten, die 1-stündige Infusionen von 1,0 bis 7,5 mg/kg/Tag AmBisome über 3 bis 20 Tage erhielten, bestimmt. Es unterscheidet sich signifikant von dem in der Literatur beschriebenen Profil herkömmlicher Amphotericin B-Formulierungen mit höheren Amphotericin B-Plasmakonzentrationen (C_{max}) und höherer Exposition (AUC_{0-24}) nach Verabreichung von AmBisome im Vergleich zu herkömmlichem Amphotericin B. Nach der ersten und letzten Verabreichung sind die pharmakokinetischen Parameter von AmBisome (mittlere \pm Standardabweichung) wie folgt:

C_{max} :	7,3 μ g/ml (\pm 3,8) bis 83,7 μ g/ml (\pm 43,0)
$T_{1/2}$:	6,3 h (\pm 2,0) bis 10,7 h (\pm 6,4)
AUC_{0-24} :	27 μ g.h/ml (\pm 14) to 555 μ g.h/ml (\pm 311)
Clearance (Cl):	11 ml/h/kg (\pm 6) bis 51 ml/h/kg (\pm 44)
Verteilungsvolumen (l):	0,10 l/kg (\pm 0,07) bis 0,44 l/kg (\pm 0,27)

Die Mindest- und Höchstwerte der pharmakokinetischen Parameter werden nicht unbedingt mit der niedrigsten bzw. höchsten Dosis erzielt. Nach Verabreichung von AmBisome wurde der Steady State rasch erreicht (im Allgemeinen innerhalb von 4 Tagen nach der Verabreichung).

Die Pharmakokinetik von AmBisome nach der ersten Verabreichung verläuft nichtlinear, da bei steigender Dosierung überproportional hohe Serumkonzentrationen von AmBisome gemessen wurden.

Diese nichtproportionale Dosiswirkung scheint durch eine Sättigung der retikuloendothelialen AmBisome-Clearance bedingt zu sein.

Es gab keine signifikante Wirkstoffkumulierung im Plasma nach wiederholter Verabreichung von 1 bis 7,5 mg/kg/Tag. Das Verteilungsvolumen am Tag 1 und im Steady State weist auf eine extensive Gewebeverteilung von AmBisome hin. Nach wiederholter Verabreichung von AmBisome lag die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) bei ungefähr 7 Stunden.

Die Ausscheidung von AmBisome wurde nicht untersucht. Die Wege der Metabolisierung von Amphotericin B und AmBisome sind nicht bekannt. Aufgrund der Größe der Liposomen gibt es keine glomeruläre Filtration und renale Elimination von AmBisome. Daher wird eine Interaktion von Amphotericin B mit Zellen der distalen Tubuli vermieden und das Potential für eine Nephrotoxizität, wie es bei herkömmlichen Amphotericin B-Präparaten beobachtet wurde, verringert.

Niereninsuffizienz:

Der Einfluss einer Niereninsuffizienz auf die Pharmakokinetik von AmBisome wurde nicht formal untersucht. Das vorhandene Datenmaterial lässt darauf schließen, dass bei Patienten, die sich einer Hämodialyse oder einem Hämofiltrationsprozess unterziehen, keine Dosisanpassung notwendig ist.

Die Anwendung von AmBisome sollte jedoch während dieser Maßnahme vermieden werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In subchronischen Toxizitätsstudien an Hunden (1 Monat), Kaninchen (1 Monat) und Ratten (3 Monate), bei denen Dosierungen verwendet wurden, die gleich oder bei einigen Arten geringer waren als die therapeutischen klinischen Dosen von 1 - 3 mg/kg/Tag, richtete sich die Toxizität von AmBisome gegen die Leber und die Nieren. Beide sind auch Zielorgane für die Toxizität von Amphotericin B.

AmBisome zeigte kein mutagenes Potential bei Bakterien und Säugern.

Studien zur Karzinogenität wurden mit AmBisome nicht durchgeführt.

Bei Ratten wurden keine unerwünschten Effekte auf die männliche oder weibliche Fortpflanzungsfähigkeit beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydriertes Sojaphosphatidylcholin

Cholesterol

Distearoylphosphatidylglycerol

Saccharose

Dinatriumsuccinat-Hexahydrat

α -Tocopherol

Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

Salzsäure (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

AmBisome Amphotericin B liposomal 50 mg, Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion

Entsprechend der im jeweiligen Importland festgelegten Haltbarkeitsdauer.

Nur zur Einmalentnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

AmBisome enthält keine Konservierungsstoffe. Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt daher nach der Rekonstitution unverzüglich verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten im Gebrauch und die Lagerungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des

Anwenders und sollen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2–8 °C betragen, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung fanden unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen statt.

Werden Rekonstitution und Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt, gelten die folgenden Angaben als Anhaltspunkte für die Ermittlung der Aufbrauchzeiten.

Rekonstituiertes Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für folgende Lagerungsbedingungen nachgewiesen:

Durchstechflaschen aus Glas: 24 Stunden bei 25 ± 2 °C bei Raumbeleuchtung.

Durchstechflaschen aus Glas: bis zu 7 Tage bei 2-8 °C.

Polypropylenspritzen: bis zu 7 Tage bei 2–8 °C.

Nach der Verdünnung mit Glukoselösung:

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für die folgenden Lagerungsbedingungen unter Verwendung von Polyvinylchlorid (PVC) Beuteln nachgewiesen.

Verdünnungsmittel	Verdünnung	Konzentration von Amphotericin B mg/ml	Maximale Haltbarkeit bei Lagerung bei 2 °C – 8 °C	Maximale Haltbarkeit bei Lagerung bei 25 °C ± 8 °C
5 % Glukose	1:2	2,0	14 Tage	72 Stunden
	1:8	0,5	14 Tage	72 Stunden
	1:20	0,2	Nicht durchgeführt	Nicht durchgeführt
10 % Glukose	1:2	2,0	Nicht durchgeführt	72 Stunden
20 % Glukose	1:2	2,0	Nicht durchgeführt	72 Stunden

Die chemische und physikalische Stabilität wurde für die folgenden Lagerungsbedingungen unter Verwendung von Polyolefin Beuteln nachgewiesen.

Verdünnungsmittel	Verdünnung	Konzentration von Amphotericin B mg/ml	Maximale Haltbarkeit bei Lagerung bei 2 °C – 8 °C	Maximale Haltbarkeit bei Lagerung bei 25 °C ± 2 °C
5 % Glukose	1:2	2,0	14 Tage	24 Stunden ¹
	1:20	0,2	11 Tage	24 Stunden ¹
10 % Glukose	1:2	2,0	48 Stunden	Nicht durchgeführt
	1:20	0,2	48 Stunden	Nicht durchgeführt
20 % Glukose	1:2	2,0	48 Stunden	Nicht durchgeführt
	1:20	0,2	Nicht empfohlen	Nicht durchgeführt
25 % Glukose	1:2	2,0	48 Stunden	Nicht durchgeführt
	1:20	0,2	Nicht empfohlen	Nicht durchgeführt

¹ in Anwesenheit von Licht

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

AmBisome Amphotericin B liposomal B 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion

Nicht über 25 °C lagern.

Teilweise verwendete Durchstechflaschen NICHT zur weiteren Verwendung an Patienten AUFBEWAHREN.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

15 ml-, 20 ml- oder 30 ml-Durchstechflaschen aus Weißglas Typ I, verschlossen mit einem Butyl-Gummistopfen und Aluminium-Ringverschluss mit abreißbarer Plastikcappe.

Die Durchstechflaschen mit einer Einzeldosis sind in einem Karton zu 10 Stück mit 10 5 µm – Filtern verpackt.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

LESEN SIE DIESEN ABSCHNITT AUFMERKSAM DURCH, BEVOR SIE MIT DER REKONSTITUTION BEGINNEN.

AmBisome ist mit anderen Amphotericin-Präparaten NICHT austauschbar.

AmBisome muss mit sterilem Wasser für Injektionszwecke (ohne Bakteriostatikum) zubereitet und darf ausschließlich in Glukoselösung (5 %, 10 % oder 20 %) zur Infusion verdünnt werden.

Die Verwendung einer anderen Lösung als den empfohlenen oder die Anwesenheit eines Bakteriostatikums (z. B. Benzylalkohol) in der Lösung kann zur Entstehung von Präzipitaten von AmBisome führen.

AmBisome ist mit Natriumchlorid-Lösung NICHT kompatibel und darf nicht mit Natriumchlorid-Lösung rekonstituiert oder verdünnt oder über einen intravenösen Zugang verabreicht werden, der zuvor zur Infusion von Natriumchlorid-Lösung verwendet wurde, es sei denn, dieser wurde im Anschluss daran mit Glukoselösung (5 %, 10 % oder 20 %) zur Infusion gespült. Wenn das nicht möglich ist, muss AmBisome über einen separaten Zugang verabreicht werden.

AmBisome darf NICHT mit anderen Arzneimitteln oder Elektrolyten gemischt werden.

Bei allen Schritten ist unbedingt auf eine aseptische Handhabung zu achten, da weder AmBisome noch die genannten Zubereitungs- und Verdünnungslösungen Konservierungsmittel oder Bakteriostatika enthalten.

AmBisome-Durchstechflaschen mit 50 mg Amphotericin B werden wie folgt zubereitet:

1. Versetzen Sie den Inhalt jeder AmBisome-Durchstechflasche mit 12 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke, um eine Dispersion mit einer Konzentration von 4 mg Amphotericin B pro ml zu erhalten.
2. SCHÜTTELN SIE DIE DURCHSTECHFLASCHE SOFORT nach der Wasserzugabe 30 Sekunden lang KRÄFTIG, bis AmBisome vollständig dispers verteilt ist. Nach der Rekonstitution ist das Konzentrat eine durchsichtige, gelbe Dispersion. Kontrollieren Sie die Durchstechflasche optisch auf das Vorhandensein von Partikeln und schütteln Sie die Durchstechflasche so lange weiter, bis eine vollständige disperse Verteilung erreicht ist.

Das Konzentrat darf nicht verwendet werden, wenn Präzipitate oder Fremdstoffe sichtbar sind.

3. Berechnen Sie die Menge von rekonstituiertem AmBisome-Konzentrat (4 mg/ml), die weiter verdünnt werden soll (siehe Tabelle weiter unten).
4. Die Herstellung der Infusionsdispersion erfolgt durch Verdünnung des rekonstituierten AmBisome-Konzentrats mit einem (1) bis neunzehn (19) Volumenteilen Glukoselösung (5 %, 10 % oder 20 %) zur Infusion, um eine Endkonzentration im empfohlenen Bereich zwischen 2 mg/ml und 0,20 mg/ml Amphotericin als AmBisome zu erhalten (siehe Tabelle weiter unten).
5. Ziehen Sie das berechnete Volumen des zubereiteten AmBisome-Konzentrats in eine sterile Spritze auf. Überführen Sie das AmBisome-Konzentrat unter Verwendung des mitgelieferten 5 µm-Filters durch Instillation in ein steriles Behältnis, das die entsprechende Menge Glukoselösung (5 %, 10 % oder 20 %) zur Infusion enthält.

Zur intravenösen Infusion von AmBisome kann ein In-line-Membranfilter verwendet werden. Der mittlere Porendurchmesser des Filters sollte jedoch 1,0 µm nicht unterschreiten.

Beispiel für die Herstellung von AmBisome-Infusionsdispersion in einer Dosis von 3 mg/kg/Tag in Glukoselösung 5 % zur Infusion.

Körpergewicht (kg)	Anzahl Durchstechflaschen	Menge des zur weiteren Verdünnung aufzuziehenden AmBisome-Konzentrats (mg)	Volumen des rekonstituierten AmBisome-Konzentrats (ml)*	Zur Herstellung einer Konzentration von 0,2 mg/ml (Verdünnung 1:20)		Zur Herstellung einer Konzentration von 2,0 mg/ml (Verdünnung 1:2)	
				Benötigtes Volumen Glukoselösung 5 % (ml)	Gesamtvolumen (ml; AmBisome plus Glukose 5 %)	Benötigtes Volumen Glukoselösung 5 % (ml)	Gesamtvolumen (ml; AmBisome plus Glukose 5 %)
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	1050	52,5	105
85	6	255	63,75	1211,25	1275	63,75	127,5

* Jede AmBisome Amphotericin B liposomal B 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionsdispersion wird mit 12 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, sodass man eine Konzentration von 4 mg Amphotericin B pro ml erhält.

Teilweise verwendete Durchstechflaschen nicht zur weiteren Verwendung an Patienten aufbewahren.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Orifarm GmbH, Fixheider Straße 4, 51381 Leverkusen, Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-20606-P3

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02.09.2017

10. STAND DER INFORMATION

09/2019

REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rezept -und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten