

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amphotericin B "CHEPLAPHARM" 50 mg-Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 50 mg Amphotericin B.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Durchstechflasche mit Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 15,8 mg Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat und 4,4 mg Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung (pH-Wert: 7,4 – 7,7).

Gelbes bis oranges flockiges Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Amphotericin B soll vor allem bei progressiven, potentiell lebensbedrohlichen Pilzinfektionen eingesetzt werden, bei Organmykosen und generalisierten Mykosen, vor allem Candida-Mykosen, Cryptococcose, Aspergillose, Coccidioidomykose, Histoplasmose, Nordamerikanische Blastomykose, Paracoccidioidomykose (Südamerikanische Blastomykose) sowie Erregern der Mucormykose wie Absidia, Mucor, Rhizopus (siehe Abschnitt 5.1).

Amphotericin B kann bei der Behandlung der amerikanischen Mukokutanen Leishmaniose als Mittel der zweiten Wahl eingesetzt werden.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Da die Verträglichkeit von Amphotericin B bei Patienten sehr unterschiedlich ist, muss die Dosierung von Amphotericin B den jeweiligen Bedürfnissen des Patienten (im speziellen auch der Lokalisation und Intensität der Infektion und der Krankheitserreger) entsprechend individuell eingestellt werden. Die Therapie sollte mit einer täglichen Dosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 2 bis 6 Stunden beginnen. Die Dosis kann nach und nach erhöht werden, bis ein optimaler Blutspiegel erreicht ist.

Zur Beurteilung der Verträglichkeit kann initial eine Testdosis verabreicht werden, wobei jedoch deren Aussagekraft bzgl. einer bestehenden Unverträglichkeit umstritten ist: 1 mg Amphotericin B wird in 20 ml 5%iger Glukoselösung *gelöst* und innerhalb von 20-30 Minuten i.v. verabreicht. Temperatur, Puls, Atmung und Blutdruck sollten nach intravenöser Gabe 2 bis 4 Stunden lang alle 30 Minuten aufgezeichnet werden.

Wenn eine schwere und schnell fortschreitende Pilzinfektion vorliegt, können Patienten mit stabiler Herz-Lungen-Funktion und nach relativ guter Verträglichkeit der Testdosis 0,3 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von 2-6 Stunden i.v. infundiert werden.

Patienten, deren Herz-Lungen-System beeinträchtigt ist, oder die mit starker Unverträglichkeit auf die Testdosis reagiert haben, sollten eine niedrigere zweite Dosis, z.B. 5-10 mg, erhalten.

Anschließend kann die Tagesdosis um täglich 5-10 mg allmählich auf eine Zieldosis von 0,5-1 mg/kg Körpergewicht täglich angehoben werden.

Es liegen derzeit keine ausreichenden Daten aus kontrollierten klinischen Studien vor, um die Dosierungsanforderungen und die Therapiedauer, die für die Eradikation von spezifischen Mykosen (z.B. Mucormykosen) notwendig sind, zu definieren. Die optimale Dosis ist nicht bekannt.

Da Amphotericin B sehr langsam ausgeschieden wird, kann es bei Patienten, die eine höhere Dosis erhalten, auch alternierend jeden zweiten Tag verabreicht werden. Bei schweren Infektionen mit weniger empfindlichen Keimen kann die Tagesdosis vorsichtig und langsam unter der Voraussetzung, dass keine toxischen Nebenwirkungen auftreten, auf maximal 1,0 mg/kg Körpergewicht täglich oder alternierend jeden zweiten Tag 1,5 mg/kg Körpergewicht erhöht werden.

Zur Beachtung

Unter keinen Umständen sollte die Tagesdosis mehr als 1,5 mg/kg Körpergewicht betragen. Eine Überdosis kann zu einem Herz-/Atemstillstand mit potentiell tödlichem Ausgang führen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.9). Wenn eine Besserung eingetreten ist, kann Amphotericin B jeden zweiten Tag verabreicht werden.

Candida-Mykosen

Die übliche Dosierung bei disseminierten und/oder tiefen Candida-Infektionen beträgt 0,4 bis 0,6 mg/kg/Tag über einen Zeitraum von 4 oder mehreren Wochen. Bei schwerer Infektion kann die Dosierung bis zu 1 mg/kg/Tag eingesetzt werden. Die Behandlung wird bis zu einer deutlichen Verbesserung des klinischen Bildes fortgesetzt, wobei Gesamtdosen von bis zu 2–4 g bei Erwachsenen angewendet werden. Niedrigere Dosen (0,3 mg/kg/Tag) können in Kombination mit anderen Antimykotika verabreicht werden.

Cryptococcose

Bei nicht-immunsupprimierten Patienten sind üblicherweise Dosierungen von 0,3 mg/kg/Tag über einen Zeitraum von etwa 4–6 Wochen, oder bis die wöchentlichen Kulturen 4 Wochen lang negativ sind, nötig. Bei immunsupprimierten und/oder Meningitis-Patienten kann Amphotericin B 6 Wochen lang in Kombination mit anderen Antimykotika verabreicht werden. Bei schwer kranken Patienten und bei Patienten, die nur Amphotericin B erhalten, kann eine Erhöhung der täglichen Dosis notwendig sein.

Bei Patienten mit Cryptococcose-Meningitis und AIDS-Patienten sind höhere Dosen (0,7–0,8 mg/kg/Tag) notwendig, und die Behandlungszyklen sollten auf bis zu 12 Wochen ausgedehnt werden. Eine chronische suppressive Therapie (z.B. 1 mg/kg/Woche) sollte bei AIDS-Patienten, bei denen nach Standardbehandlung eine negative Kultur vorliegt, in Betracht gezogen werden.

Coccidioidomykose

In Abhängigkeit vom Infektionsort und der Schwere der Infektion werden bei der Behandlung der Coccidioidomykose Gesamtdosen von 0,5 bis 2,5 g bei Erwachsenen in Dosierungen von 1 bis maximal 1,5 mg/kg/Tag verabreicht. Bei Coccidioidomykose-Meningitis ist eine systemische und intrathekale Verabreichung wie in der Standardliteratur angegeben erforderlich.

Blastomykose

Bei schwer kranken erwachsenen Patienten sind Gesamtdosen von 1,5 bis 2,5 g in Dosierungen von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag empfohlen.

Histoplasmose

Gesamtdosen von 2 bis 2,5 g in Dosierungen von 0,5 bis 1 mg/kg/Tag sind im Allgemeinen bei Erwachsenen mit chronischer pulmonaler oder disseminierter Histoplasmose empfohlen.

Aspergillose

Bei schweren Infektionen (z.B. Pneumonie oder Fungämie) können bei Erwachsenen Dosierungen von 1 mg/kg/Tag und Gesamtdosen von 2 bis 4 g erforderlich sein. Die Behandlung von tiefen Mykosen kann über 6 bis 12 Wochen oder länger erfolgen.

Rhinocerebrale Mucomykose

Die übliche Dosierung beträgt von 0,7 bis 1,5 mg/kg/Tag.

Dosierung bei älteren Personen, sowie Personen mit Nieren- und Leberinsuffizienz

Keine Dosisanpassung erforderlich, da Amphotericin B nicht metabolisiert wird (siehe Abschnitt 5.2).

Dosierung bei Kindern

Bei Kindern wird mit der intravenösen Gabe einer sehr niedrigen Amphotericin B-Dosis (z.B. 0,25 mg/kg) begonnen und diese tägliche Einzeldosis nur vorsichtig gesteigert (unter der Voraussetzung, dass keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten). Eine Gesamttagesdosis von bis zu 1 mg/kg ist zweckmäßig. Das Tagesmaximum kann bei Gabe an alternierenden Tagen bis zu 1,5 mg/kg betragen.

Adäquate klinische Studien zur Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit Amphotericin B bei Kindern liegen dennoch nicht vor.

Bei der Behandlung von systemischen Mykosen bei Kindern wurde von keinen ungewöhnlichen Nebenwirkungen berichtet.

Art der Anwendung

Zur intravenösen oder intrathekalen Anwendung.

Hinweise zur Zubereitung der Infusionslösung siehe Abschnitt 6.6.

Die Infusion muss langsam erfolgen, d.h. die Infusionsdauer sollte unter Einhaltung der üblichen Vorsichtsmaßnahmen für eine intravenöse Therapie ungefähr 2 bis 6 Stunden betragen. Kurze Infusionszeiten wurden mit Hypotonie, Hypokaliämie, Arrhythmie und Schock in Verbindung gebracht.

Es dürfen nur die vorgeschriebenen Lösungsmittel (siehe Abschnitt 6.6) verwendet werden, um Inkompatibilitäten (siehe Abschnitt 6.2) zu vermeiden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Therapie hängt von Art und Schwere der Infektion ab. Nach den bisherigen klinischen Erfahrungen kommt es meist nach 4-8 Wochen zu einer deutlichen Besserung. Fallweise kann eine Behandlungsdauer von 6-12 und mehr Wochen notwendig sein.

4.3. Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, es sei denn, dass nach Meinung des Arztes die Vorteile der Gabe von Amphotericin B die Risiken einer Überempfindlichkeit überwiegen.
- Schwere Leber- und Niereninsuffizienz.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Empfindlichkeit der Erreger aufrechtzuerhalten, sollte die Behandlung mit Amphotericin B nur bei progressiven, potentiell lebensbedrohenden Pilzinfektionen eingeleitet werden.

Amphotericin B kann die einzig wirksame Behandlung für eine potenziell lebensbedrohliche Pilzinfektion sein. In jedem Fall muss der mögliche lebensrettende Nutzen gegenüber den schwerwiegenden Nebenwirkungen abgewogen werden.

Amphotericin B soll nur intravenös und nur unter engmaschiger Überwachung verabreicht werden, während in speziellen Fällen (z.B. Coccidioidomykose-Meningitis; siehe Abschnitte 4.2 und 5.2) eine systemische und intrathekale Verabreichung, wie in der Standardliteratur angegeben, erforderlich ist.

Eine schnelle intravenöse Infusion (über weniger als 1 Stunde) soll vermieden werden, insbesondere bei Patienten mit Niereninsuffizienz, wegen der Gefahr einer Hyperkaliämie und Arrhythmie (siehe Abschnitt 4.2).

VORSICHT IST GEBOTEN, um eine versehentliche Überdosierung zu vermeiden, die zu einem Atem-/Herzstillstand mit potentiell tödlichem Ausgang führen kann.

Produktname und Dosis müssen vor der Anwendung nachgeprüft werden, besonders wenn die verschriebene Dosis 1,5 mg/kg überschreitet. Unter keinen Umständen soll die Tagesdosis mehr als 1,5 mg/kg Körpergewicht betragen.

Während der Behandlung mit Amphotericin B muss die Nierenfunktion regelmäßig überprüft werden (siehe Abschnitt 4.8). Außerdem sollten Leberfunktion, Serumelektrolyte (besonders Magnesium und Kalium) und das Blutbild in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um die Dosis gegebenenfalls anzupassen. Das Serumkreatinin sollte 3 mg/100 ml, der Harnstoffstickstoff 40 mg/100 ml nicht übersteigen. Werden erhöhte Spiegel festgestellt, muss Amphotericin B abgesetzt oder die Dosis reduziert werden, bis eine Besserung der Nierenfunktion eingetreten ist.

Bestimmte Arzneimittel können das Potential für renale Schädigung und/oder Bronchospasmen und Hypotonie erhöhen und sollten deshalb nur mit äußerster Vorsicht verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.5).

Obwohl einige Patienten die volle Amphotericin B-Dosis i.v. problemlos vertragen, treten besonders zu Beginn der Therapie bei den meisten schon Unverträglichkeitsreaktionen im therapeutischen Dosierungsbereich auf. Die Verträglichkeit kann durch die Gabe von Acetylsalicylsäure oder andere Antipyretika (z.B. Paracetamol), Antihistaminika oder Antiemetika verbessert werden. Pethidin (25-50 mg i.v.) wurde manchen Patienten verabreicht, um die Dauer bzw. Intensität von Amphotericin B-bedingtem Schüttelfrost und Fieber zu senken.

Die intravenöse Verabreichung von kleinen Dosen Corticosteroiden vor oder während der Amphotericin B-Infusion kann fieberhafte Reaktionen vermindern. Dosierung und Dauer der Corticosteroid-Therapie sollten jedoch wegen möglicher Wechselwirkungen minimal sein (siehe Abschnitt 4.5). Heparin (1000 Units pro Infusion), eine alternative Injektionsstelle und die Benutzung möglichst kleiner Verweilkanülen und die Infusion an abwechselnden Tagen können die Häufigkeit einer Thrombophlebitis verringern. Extravasation kann zu chemischer Irritation führen.

Berichte von neurologischen Nebenwirkungen wie zum Beispiel Arachnoiditis, Myelopathie, Parese und Paralyse wurden mit der intrathekalen Verabreichung in Verbindung gebracht (siehe Abschnitt 4.2 – Coccidioidomykose).

Wenn die Behandlung mehr als 7 Tage unterbrochen wird, soll die Therapie mit der niedrigsten Dosierung (z.B. 0,25 mg/kg Körpergewicht) wieder begonnen und dann schrittweise erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Abhängig von der Schwere der Nebenwirkungen muss unter Umständen die Medikation ganz oder vorübergehend abgesetzt werden. Die Gabe von Salizylaten und/oder Antihistaminika bzw. Corticosteroiden in geringen Dosen kann zu einem Nachlassen der Nebenwirkungen führen.

Bei Patienten, die vor der Behandlung mit Amphotericin B eine Ganzkörperbestrahlung erhalten hatten, wurde über Einzelfälle von Leukoencephalopathie berichtet.

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

Verminderung der Nephrotoxizität durch Salzbeladung

Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zeigen, dass eine Salzbelastung die Nephrotoxizität von Amphotericin B vermindern oder völlig verhindern kann. Diese erfolgt durch zusätzliche Zufuhr von 150-200 mM NaCl pro Tag bei nierengesunden Patienten, z.B. in Form einer separaten Infusion von 1 Liter 0,9%iger NaCl-Lösung.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Amphotericin B können die folgenden Arzneimittel Wechselwirkungen verursachen:

Nephrotoxische Substanzen wie Cisplatin, Pentamidin, Vancomycin, Aminoglycoside und Ciclosporin sollen nur mit großer Vorsicht gleichzeitig verabreicht werden, da das Potential für renale Schädigungen erhöht werden kann.

Ein klinisch relevanter Synergismus besteht bei der Kombination mit Flucytosin (siehe entsprechende Fachinformation). Bei gleichzeitiger Therapie mit Flucytosin kann dessen Toxizität durch eine erhöhte zelluläre Aufnahme und eine verminderte renale Elimination erhöht werden.

Die Wirkung bzw. Toxizität von einigen Wirkstoffen wie z.B: Digitalisglycosiden, Skelettmuskelrelaxantien und Antiarrhythmika kann durch Amphotericin B-induzierte Hypokaliämie verstärkt werden.

Corticosteroide und ACTH können die Hypokaliämie verstärken. Gleichzeitige Gabe von Corticosteroiden sollte in niedriger Dosierung nur erfolgen, wenn sie zur Behandlung der Nebenwirkungen dient.

Antineoplastische Substanzen (z.B. Stickstofflost) können das Potential für renale Schädigungen, Bronchospasmus und Hypotonie erhöhen und sollten deshalb nur mit äußerster Vorsicht verabreicht werden.

Die gleichzeitige Therapie mit Diuretika kann die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Nierenschädigung erhöhen und die hypokaliämische Wirkung verstärken.

Foscarnet und Ganciclovir können die hämatologischen (Leukozytopenie, Thrombozytopenie) und renalen Nebenwirkungen verstärken.

Leukozyten-Transfusion

Wenn während oder kurz vor der Infusion von Amphotericin B eine Leukozyten-Transfusion erfolgte, wurden in einigen Fällen akute Lungenreaktionen beobachtet, deshalb sollen die Infusionen in möglichst großem Abstand erfolgen und die Lungenfunktion überprüft werden.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Fertilität durchgeführt.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Amphotericin B bei Schwangeren vor. Amphotericin B passiert die Plazenta.

Da die Sicherheit der Anwendung in der Schwangerschaft nicht bekannt ist, soll die Amphotericin B-Behandlung nur mit größter Vorsicht und unter strenger Nutzen-/Risikoabwägung erfolgen.

Stillzeit

Stillenden Frauen wird empfohlen, abzustillen, da nicht bekannt ist, ob Amphotericin B in die Muttermilch übergeht.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Auf Grund des Nebenwirkungsprofils (siehe Abschnitt 4.8) muss jedoch von dem Führen von Fahrzeugen und Bedienen von Maschinen abgeraten werden.

4.8. Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen wurden folgende Häufigkeitsangaben zugrundegelegt: 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 ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmenden Schweregrad angegeben.

Akute Reaktionen einschließlich Schüttelfrost, Fieber, Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Myalgie, Arthralgie und Hypotonie treten häufig auf, wenn Amphotericin B intravenös angewendet wird.

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Häufig	Anämie
	Gelegentlich	Agranulozytose, Leukopenie, Thrombozytopenie
	Selten	Blutgerinnungsstörungen, Eosinophilie, Leukozytose
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Selten	Anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen
<i>Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</i>	Sehr häufig	Hypokaliämie ²
	Häufig	Hypomagnesämie, Appetitlosigkeit
	Selten	Hyperkaliämie
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig	Kopfschmerzen
	Gelegentlich	Periphere Neuropathie
	Selten	Konvulsionen, Enzephalopathie
<i>Augenerkrankungen</i>	Selten	verschwommenes Sehen, Doppeltsehen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Selten	Gehörverlust, Tinnitus, Schwindel
<i>Herzkrankungen</i>	Gelegentlich	Arrhythmie einschließlich Kammerflimmern
	Selten	Herzstillstand und Herzinsuffizienz
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Sehr häufig	Hypotonie
	Selten	Hypertonie, Schock
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Sehr häufig	Dyspnoe
	Gelegentlich	Bronchospasmus
	Selten	Allergische Alveolitis, nicht kardial bedingte Lungenödeme
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Sehr häufig	Brechreiz, Erbrechen
	Häufig	Durchfall
	Gelegentlich	Oberbauchschmerzen
	Selten	Verdauungsstörungen, Gastroenteritis mit Blutungen, Meläna
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	Häufig	Abnorme Leberwerte
	Gelegentlich	Ikterus
	Selten	Akutes Leberversagen
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Häufig	Hautausschlag
	Selten	makulopapulöses Exanthem, Juckreiz, dermale Exfoliation ³ , toxische epidermale Nekrolyse ³ , Stevens-Johnson-Syndrom ³
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Gelegentlich	Myalgie
	Selten	Arthralgie
<i>Erkrankungen der Nieren und</i>	Sehr häufig	Azotämie ² , Hypostenurie ² , renale tubuläre

<i>Harnwege</i>		Azidose ² , Nephrokalzinose ²
	Häufig	Akutes Nierenversagen,
	Selten	Anurie, nephrogener Diabetes insipidus ³ , Oligurie, Nierenschädigung ²
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	Sehr häufig	Schüttelfrost ¹ , Fieber
	Häufig	Hautrötung mit Hitzegefühl (Flush), Schmerzen an der Injektionsstelle mit oder ohne Phlebitis und Thrombophlebitis
	Selten	Schmerzen, Unwohlsein,
<i>Untersuchungen</i>	Sehr häufig	Hypokaliämie, Erhöhung der Serumkreatininwerte ²
	Selten	Gewichtsverlust
<p>1) tritt üblicherweise innerhalb von 15 bis 20 Minuten nach Beginn der Amphotericin B-Infusionsbehandlung auf</p> <p>2) meistens bessern sich die Zustände bei Therapieunterbrechung, aber insbesondere bei Patienten, die eine hohe kumulative Dosis - d.h. über 5 g Amphotericin B oder andere nephrotoxische Substanzen - bekommen, kann es auch zu einem dauernden Nierenschaden kommen. Gleichzeitige Anwendung von Diuretika ist eine Prädisposition für Nierenfunktionsstörungen, wobei das Auftreten einer Nephrotoxizität durch Zufuhr von Flüssigkeit und/oder Natriumchlorid vor der Amphotericin B-Gabe vermindert werden kann (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>3) während der Überwachung nach dem Inverkehrbringen berichtet.</p>		

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

Eine Überdosierung von Amphotericin B kann zu Atem- und Herzstillstand mit potentiell tödlichem Ausgang führen.

Bei Verdacht auf Überdosierung ist die Behandlung sofort zu unterbrechen und der Zustand des Patienten zu überwachen (*Herz-Kreislauf-, Nieren-, Leberfunktion, Blutbild, Serumelektrolyte u.a.*). Gegebenenfalls sind geeignete therapeutische Maßnahmen einzuleiten. Der Zustand des Patienten sollte stabil sein, einschließlich der Normalisierung der Serumelektrolyte, bevor die Therapie mit Amphotericin B wieder aufgenommen wird.

Amphotericin B ist nicht wasserlöslich und zu über 90% an Eiweiß gebunden. Es wird deshalb weder bei Hämodialyse, noch bei Peritonealdialyse in nennenswerter Menge eliminiert.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung

ATC-Code: J02A A 01

Amphotericin B ist ein Polyen-Antibiotikum und wird aus *Streptomyces nodosus* isoliert. Der Wirkungsmechanismus beruht auf der Reaktion mit den Sterolen der Pilz-Zellmembran und führt in der Folge zu einer Veränderung der Zellpermeabilität mit Verlust von Kaliumionen und anderen Molekülen.

Je nach Konzentration wirkt Amphotericin B fungistatisch oder fungizid.

Amphotericin B wirkt gegen zahlreiche menschen- und tierpathogene Pilze, vor allem Hefen und Schimmelpilze.

Üblicherweise empfindliche Spezies

Absidia spp.

Aspergillus spp.

Basidiobolus spp.

Blastomyces dermatitidis

Candida spp.

Coccidioides immitis

Conidiobolus spp.

Cryptococcus neoformans

Histoplasma capsulatum

Mucor spp.

Paracoccidioides spp.

Rhizopus spp.

Rhodotorula

Sporothrix schenckii

Von Natur aus resistente Spezies

Dermatophyten

Fusarium

Pseudoallescheria boydii

Erreger der Chromoblastomykose

Bakterien inkl. Rickettsien

Viren

Primäre Resistenzen gegen Amphotericin B wurden seit der Isolierung im Jahre 1956 nicht berichtet. Trotz der weit verbreiteten Anwendung von Amphotericin B zur Behandlung von Hefeinfektionen wurden keine resistenten Stämme beobachtet. *In vitro* können unter extremen Versuchsbedingungen resistente Candidastämme mit Kreuzresistenz gegen Nystatin gezüchtet werden. In der klinischen Praxis konnte bisher jedoch noch kein resistenter Stamm gefunden werden.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Bei Erwachsenen, die wiederholt Dosen von etwa 0,5 mg/kg/Tag erhalten haben, beträgt die mittlere Plasmakonzentration 0,5-0,2 µg/ml. Nach einem raschen Abfall bleibt über einen Zeitraum von etwa 18 Stunden eine Plasmakonzentration von etwa 0,5 µg/ml bestehen.

Konzentrationen in Höhe von etwa zwei Drittel der Serumkonzentration wurden bei Vorliegen entzündlicher Veränderungen in Pleuraflüssigkeit, Peritonealflüssigkeit und Flüssigkeit der Synovia sowie im Kammerwasser festgestellt.

Infusion von Amphotericin B führt bei nicht entzündeten Meningen nur zu minimalen, nicht nachweisbaren Liquorspiegeln (selten höher als 2,5% des Serumspiegels). Obwohl bei Meningitis mit hohen Eiweißwerten im Liquor wirksame Amphotericin B-Spiegel erreicht werden können, ist bei komplizierten ZNS-Mykosen in Ausnahmefällen an eine zusätzliche intrathekale Applikation zu denken.

Sehr wenig Amphotericin B penetriert in die Glaskörper-Flüssigkeit (Humor vitreous), ebenso wie in das Fruchtwasser, in welches Amphotericin nur in sehr geringen Konzentrationen übertritt.

Biotransformation und Elimination

Die initiale Serumhalbwertszeit nach parenteraler Verabreichung beträgt etwa 24 Stunden, die terminale 15 Tage.

Amphotericin B wird über die Nieren sehr langsam ausgeschieden, davon 2-5% einer verabreichten Dosis in biologisch aktiver Form.

Nach Therapieende kann der Wirkstoff noch bis zu 3-4 Wochen im Urin nachgewiesen werden.

Die biliäre Elimination könnte von Bedeutung sein.

Der Blutspiegel wird bei Nieren- oder Leberinsuffizienz nicht beeinflusst.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Genotoxizitätsprüfungen zu Amphotericin B ergaben keine relevanten Anhaltspunkte hinsichtlich eines mutagenen oder klastogenen Potentials.

Langzeitstudien zum tumorerzeugenden Potential von Amphotericin B liegen nicht vor.

Amphotericin B ist unzureichend auf reproduktionstoxikologische Eigenschaften geprüft. Untersuchungen zur Fertilität oder Prä-/Postnatalstudien wurden nicht durchgeführt. Embryotoxizitätsstudien nach i.v.-Gabe an Ratten und Kaninchen ergaben keine Anhaltspunkte für ein teratogenes Potential oder andere pränatale Effekte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Desoxycholsäure, Natriummonohydrogenphosphat-Dodecahydrat, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat.

6.2. Inkompatibilitäten

Amphotericin B ist in direkter Mischung mit elektrolythaltigen Lösungsmitteln (z.B. Kochsalzlösung) und anderen Arzneimitteln inkompatibel. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6. aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Andere als die vorgeschriebenen Lösungsmittel, sowie antimikrobielle Substanzen (z.B. Benzylalkohol) können ein Ausfällen von Amphotericin B bewirken. Wenn eine Trübung in der Infusionslösung sichtbar wird, ist diese zu verwerfen.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Rekonstitution:

Das Konzentrat (5 mg/ml Amphotericin B nach Rekonstitution in 10 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke) kann mit minimalem Verlust der Wirkstärke und Klarheit lichtgeschützt und bei Raumtemperatur 24 Stunden, und bei Kühlschranktemperatur eine Woche lang gelagert werden. Nicht verwendetes Material muss danach entsorgt werden.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor der Rekonstitution: Amphotericin B – Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung im Kühlschrank lagern (2°C-8°C).

Zur Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung siehe 6.3.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I Ph.Eur.) mit Butylkautschukstopfen und Flip-off-Kappe (siehe auch Abschnitt 2).

Packungsgröße

1 Durchstechflasche

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

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der Stammlösung:

Unter Verwendung einer sterilen Nadel (Minimum 20 Gauge) und Spritze wird durch Zusatz von 10 ml Wasser für Injektionszwecke eine Stammlösung zu 50 mg Amphotericin B hergestellt. Die Durchstechflasche wird so lange kräftig geschüttelt, bis die Lösung klar ist.

Zur Haltbarkeit der rekonstituierten Lösung siehe 6.3.

Zubereitung der Infusionslösung:

Amphotericin B-Stammlösung (5 mg Amphotericin B/ml) wird durch Zusatz von 5%iger Glukoselösung (deren pH-Wert über 4,2 liegen muss) auf eine Konzentration zwischen 0,01 bis höchstens 0,1 mg Amphotericin B pro ml verdünnt, d.h. pro 1 ml Stammlösung werden mindestens 50 ml Glukoselösung benötigt. Der pH-Wert der Glukoselösung sollte vor der Anwendung überprüft werden und muss über 4,2 liegen. Bei einem pH unter 4,2 müssen 1-2 ml der nachstehend beschriebenen Phosphatpufferlösung zugegeben werden.

Die empfohlene Pufferlösung hat folgende Zusammensetzung:

wasserfreies Dinatriumhydrogenphosphat: 1,59 g

wasserfreies Natriumdihydrogenphosphat: 0,96g

Wasser für Injektionszwecke: ad 100 ml

Die Pufferlösung sollte entweder durch einen bakteriendichten Membranfilter filtriert, oder durch 30minütiges Autoklavieren bei 121°C sterilisiert werden, bevor sie der Glukoselösung zugesetzt wird.

Werden Infusionsbestecke mit Filter verwendet, darf der Porendurchmesser des Filters nicht weniger als 1 µm betragen, um zu gewährleisten, dass die kolloidale Amphotericin B-Lösung vollständig durchläuft.

Zur Beachtung

Es dürfen nur die vorgeschriebenen Lösungsmittel verwendet werden. Das heißt, es dürfen KEINE isotonische Natriumchloridlösung oder andere elektrolythaltigen Lösungsmittel und keine antimikrobiellen Substanzen (z.B. Benzylalkohol) zugesetzt werden, um eine Ausfällung von Amphotericin B zu vermeiden. Die Stamm- oder Infusionslösung sollte nicht verwendet werden, wenn sie Fremdkörper enthält oder eine Trübung in der Lösung sichtbar ist.

Stammlösung, Puffer und Infusionslösung müssen unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden, da im Arzneimittel weder Konservierungsmittel, noch bakteriostatische Zusätze enthalten sind.

Lösungsmittel und Arzneimittel dürfen nur mit einer sterilen Nadel entnommen werden.

Die für die intravenöse Infusion zubereiteten Amphotericin B-Lösungen (0,1 mg oder weniger Amphotericin B pro ml) müssen sofort nach der Zubereitung verwendet werden. Es ist nicht notwendig, die Lösungen während der Anwendung vor Licht zu schützen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 14.538

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 31. Juli 1970

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. Februar 2013

10. STAND DER INFORMATION

01/2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.