
FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amphotericin B, 50 mg
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile:
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

Amphotericin B ist ein gelbes bis orangefarbenes Pulver, das flockig oder als kompakte Masse mit poröser Struktur vorliegen kann.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Schwere Organmykosen und generalisierte Mykosen, vor allem Candida-Mykosen, Cryptococcose, Aspergillose, Coccidioidomykose, Histoplasmose, Nordamerikanische Blastomykose, Paracoccidioidomykose (Südamerikanische Blastomykose).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Zur intravenösen Infusion.

Da die Verträglichkeit von Amphotericin B individuell verschieden ist, muss die Dosierung bei Infusionsbehandlung bei jedem Patienten individuell eingestellt werden.

Die Therapie sollte mit einer täglichen Dosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht (KG) beginnen und die Dosis nach und nach erhöht werden, bis ein optimaler Blutspiegel erreicht ist.

Alternativ dazu kann initial eine Testdosis verabreicht werden (wobei jedoch ihre Aussagekraft bzgl. einer bestehenden Unverträglichkeit umstritten ist): 1 mg Amphotericin B wird in 5%-iger Glucoselösung solubilisiert und innerhalb von 20 - 30 Minuten i.v. verabreicht.

Temperatur, Puls, Atmung und Blutdruck sollten alle 30 Minuten über 2 - 4 Stunden nach intravenöser Gabe aufgezeichnet werden.

Wenn eine schwere und schnell fortschreitende Pilzinfektion vorliegt, kann Patienten in einer stabilen Herz-Kreislauf-Situation und nach relativ guter Verträglichkeit der Testdosis 0,3 mg/kg KG über einen Zeitraum von 2 - 6 Stunden i.v. infundiert werden.

Patienten, deren Herz-Kreislauf-System beeinträchtigt ist oder die mit starker Unverträglichkeit auf die Testdosis reagiert haben, sollten eine niedrigere Dosis, z.B. 0,1 mg/kg KG, erhalten.

Anschließend kann die Tagesdosis von 0,1 mg/kg KG allmählich auf eine tägliche Enddosis von 0,5 - 0,7 mg/kg KG angehoben werden.

Da Amphotericin B sehr langsam ausgeschieden wird, kann es bei Patienten, die eine höhere Dosis erhalten, auch alternierend jeden 2. Tag verabreicht werden. Bei schwerkranken Patienten kann die Tagesdosis vorsichtig und unter der Voraussetzung, dass keine toxischen Nebenwirkungen auftreten, auf maximal 1,0 mg/kg KG täglich oder alternierend jeden 2. Tag 1,5 mg/kg KG erhöht werden.

Unter keinen Umständen darf die Tagesdosis mehr als 1,5 mg/kg Körpergewicht betragen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Infusion muss langsam erfolgen, d.h. die Infusionsdauer sollte ungefähr 6 Stunden betragen. Kurze Infusionszeiten wurden mit Hypotonie, Hypokaliämie, Arrhythmie und Schock in Verbindung gebracht. **Bei Überdosierung kann es zu Atem- und Herzstillstand mit möglicherweise tödlichem Ausgang kommen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).**

Wenn die Behandlung mit Amphotericin B für mehr als 7 Tage unterbrochen wird, sollte die Therapie mit der niedrigsten Dosierung wieder aufgenommen und dann schrittweise erhöht werden, wie oben angegeben.

Wenn eine Besserung eingetreten ist, kann Amphotericin B jeden 2. Tag verabreicht werden.

Dosierung bei Kindern:

Bei Kindern wird mit einer sehr niedrigen Amphotericin B-Dosis begonnen und die Dosis nur vorsichtig gesteigert. Eine Gesamttagesdosis von 1 - 2 mg, also weniger als 0,25 mg/kg Körpergewicht ist zweckmäßig. Unter der Voraussetzung, dass keine schwerwiegenden Nebenwirkungen auftreten, kann langsam auf 0,25 mg/kg KG pro Tag gesteigert werden.

Dauer der Therapie:

Die Therapiedauer hängt von der 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 Wochen und länger notwendig sein.

Zu Hinweisen zur Zubereitung und Handhabung von Amphotericin B, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Amphotericin B ist nur zur intravenösen Anwendung bestimmt. Die Behandlung mit Amphotericin B soll nur von Ärzten, die Erfahrung in der Behandlung invasiver Pilzinfektionen haben, eingeleitet werden. In jedem Fall sollte der mögliche lebensrettende Nutzen gegenüber schwerwiegenden und gefährlichen Nebenwirkungen abgewogen werden.

Amphotericin B sollte vor allem bei schweren, möglicherweise lebensbedrohlichen Pilzinfektionen eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.1). Während der Behandlung mit Amphotericin B sollten Nierenfunktion, 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Auf Grund der langen Eliminationshalbwertszeit muss insbesondere bei Patienten, die unter lang dauernder Amphotericin B-Infusionsbehandlung stehen, auf eine mögliche Kumulation geachtet und eine regelmäßige Blut-, Serumkreatinin-, Knochenmark- und Leberkontrolle vorgenommen werden.

Obwohl einige Patienten die Amphotericin B-Infusionsbehandlung problemlos vertragen, treten bei den meisten schon Unverträglichkeitsreaktionen im therapeutischen Dosierungsbereich auf. Akutreaktionen einschließlich Schüttelfrost, Fieber, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Myalgie, Arthralgie und Hypotonie treten bei intravenöser Anwendung von Amphotericin B häufig auf. Die Verträglichkeit kann durch die Gabe von Acetylsalicylsäure, Antipyretika (z.B. Paracetamol), Antihistaminika oder Antiemetika verbessert werden. Eine Amphotericin B-Infusionsbehandlung an alternierenden Tagen kann die Inzidenz von Appetitlosigkeit und Venenentzündung verringern. Die Verabreichung von kleinen Dosen Corticosteroiden vor oder während der Amphotericin B-Infusion kann fieberhafte Reaktionen vermindern. Dosierung und Dauer der Corticoid-Therapie sollten jedoch wegen möglicher Wechselwirkungen minimal sein (siehe Abschnitt 4.5). Heparin (1.000 Units pro Infusion), Wechsel der Injektionsstelle und die Benutzung möglichst kleiner Verweilkanülen können die Häufigkeit einer Thrombophlebitis verringern.

Vorsicht ist geboten, um eine versehentliche Überdosierung zu vermeiden, welche zu Atem- und Herzstillstand mit möglicherweise tödlichem Ausgang führen kann. Überprüfen Sie den Produktnamen und die Dosierung vor der Anwendung, insbesondere wenn die verordnete Dosis größer ist als 1,5 mg/kg KG. Unter keinen Umständen darf die Tagesdosis mehr als 1,5 mg/kg Körpergewicht betragen. Die Infusion muss langsam erfolgen, d.h. die Infusionsdauer sollte ungefähr 6 Stunden betragen (siehe Abschnitt 4.2).

Wenn die Behandlung mit Amphotericin B für mehr als 7 Tage unterbrochen wird, sollte die Therapie mit der niedrigsten Dosierung wieder aufgenommen und dann schrittweise erhöht werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

Verminderung der Nephrotoxizität durch Salzbeladung:

Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zeigen, dass eine Salzbeladung die Nephrotoxizität von Amphotericin B vermindern kann. Diese erfolgt durch zusätzliche Zufuhr von 150 - 200 mM NaCl pro Tag bei nierengesunden Patienten, z.B. in Form einer separaten Infusion von 1.000 ml 0,9%-iger NaCl-Lösung.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Nephrotoxische Substanzen wie Cisplatin, Pentamidin, Aminoglykoside, Ciclosporine und Flucytosin sollten mit Vorsicht gleichzeitig verabreicht werden, da das Potenzial für renale Schädigungen erhöht werden kann.

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

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

Bei einigen Wirkstoffen kann durch Hypokaliämie deren Wirkung bzw. Toxizität verstärkt werden, z.B. bei Digitalisglycosiden, Skelettmuskelrelaxanzien und Antiarrhythmika.

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

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Amphotericin B bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien ist Amphotericin B nur unzureichend untersucht worden (siehe Abschnitt 5.3). Amphotericin B passiert die Plazenta. Amphotericin B darf in der Schwangerschaft nur verwendet werden, wenn der eindeutige Nutzen für die Mutter die möglichen Risiken für das ungeborene Kind überwiegt.

Es ist nicht bekannt, ob Amphotericin B in die Muttermilch übergeht. Während einer Amphotericin B-Behandlung darf nur nach entsprechender Nutzen-/Risikoabwägung gestillt werden.

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

Nebenwirkungen, die im Rahmen von klinischen Studien und während des Einsatzes von Amphotericin B nach der Zulassung festgestellt wurden, sind nach Organklassensystem und Häufigkeit gegliedert.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

<i>Untersuchungen</i>	
Sehr häufig	Hypokaliämie ^a , Erhöhung der Kreatininwerte im Blut ^a
Nicht bekannt	Hyperkaliämie, Gewichtsverlust
<i>Herzerkrankungen</i>	
Nicht bekannt	Arrhythmie einschließlich Kammerflimmern, Herzstillstand und Herzversagen
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Häufig	Anämie
Nicht bekannt	Agranulozytose, Blutgerinnungsstörungen, Eosinophilie, Leukozytose, Leukopenie und Thrombozytopenie
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Nicht bekannt	Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Enzephalopathie, neurologische Symptome, und periphere Neuropathie
<i>Augenerkrankungen</i>	
Nicht bekannt	verschwommenes Sehen, Doppeltssehen
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	
Nicht bekannt	Gehörverlust, Tinnitus und Schwindel
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Unterhautzellgewebes</i>	
Sehr häufig	Dyspnoe
Nicht bekannt	allergische Alveolitis, allergische Pneumonitis, Bronchospasmus, Lungenödeme (nicht kardial bedingt)
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig	Brechreiz, Erbrechen
Nicht bekannt	Verdauungsstörungen, Gastroenteritis mit Blutungen, Oberbauchbeschwerden, Durchfall, Meläna (Blutstuhl)
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Sehr häufig	abnormer Nierenfunktionstest ^a einschließlich Azotämie ^a , Hypostenurie ^a , renale tubuläre Azidose ^a und Nephrokalzinose ^a

Nicht bekannt	akutes Nierenversagen, Anurie, nephrogener Diabetes insipidus, Oligurie und eingeschränkte Nierenfunktion
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Häufig	Hautauschläge
Nicht bekannt	makulopapulöses Exanthem, Juckreiz, Hautexfoliation, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	
Nicht bekannt	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Häufig	Hypomagnesiämie
Nicht bekannt	Appetitlosigkeit
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Sehr häufig	Hypotonie
Nicht bekannt	Hypertonie, Schock
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Sehr häufig	Schüttelfrost, Fieber ^b
Gelegentlich	Hautrötung mit Hitzegefühl (Flush)
Nicht bekannt	Schmerzen, Unwohlsein und Schmerzen an der Injektionsstelle mit oder ohne Phlebitis und Thrombophlebitis ^c
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Nicht bekannt	Anaphylaktische und andere allergische Reaktionen ^d
<i>Leber- und Gallenerkrankungen</i>	
Häufig	pathologische Leberwerte
Nicht bekannt	akutes Leberversagen, Ikterus

^a Diese Nebenwirkungen bessern sich gewöhnlich nach Therapieunterbrechung. Es kann jedoch insbesondere bei Patienten, die eine hohe kumulative Dosis, d.h. über 5 g Amphotericin B oder andere nephrotoxische Substanzen erhalten, zu einem dauerhaften Nierenschaden kommen. Das Auftreten einer Nephrotoxizität kann bei einigen Patienten durch Zufuhr von Flüssigkeit und/oder Natriumchlorid vor der Amphotericin B-Gabe vermindert werden.

^b manchmal verbunden mit Schüttelfrost 15-20 Minuten nach Beginn der Amphotericin B Infusionsbehandlung

^c Extravasationen können eine chemische Irritation auslösen.

^d Zur Behandlung von Unverträglichkeitsreaktionen siehe Abschnitt 4.4.

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 dem BfArM anzuzeigen (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de).

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Amphotericin B kann zu Atem- und Herzstillstand mit möglicherweise 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.). Ggf. 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.

Hinweis zur Hämodialyse und Peritonealdialyse:

Amphotericin B ist nicht wasserlöslich und im Blut zu über 90% an Eiweiße gebunden. Es wird weder durch Hämodialyse noch durch Peritonealdialyse in nennenswerter Menge entfernt.

Therapie von Nebenwirkungen:

Abhängig von der Schwere der Nebenwirkungen muss unter Umständen die Medikation endgültig oder vorübergehend abgesetzt werden. Die Gabe von Acetylsalicylsäure, Antipyretika, Antihistaminika und/oder Antiemetika bzw. Corticosteroiden in geringen Dosen kann zu einem Nachlassen von Nebenwirkungen führen (siehe auch Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotikum, ATC-Code: J02A A 01

Amphotericin B ist ein Polyen-Antibiotikum und wirkt gegen zahlreiche menschen- und tierpathogene Pilze, vor allem Hefen und Schimmelpilze. *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* und *Aspergillus fumigatus* werden alle in vitro durch Amphotericin B in Konzentrationen zwischen 0,03 und 1,0 µg/ml gehemmt. Weiterhin werden die Mucormykose-Erreger einschließlich der empfindlichen Arten der Stämme *Absidia* und *Rhizopus* und verwandten empfindlichen Arten von *Conidiobolus* und *Basidiobolus* gehemmt. Amphotericin B wirkt nicht gegen Bakterien, Rickettsien oder Viren.

Je nach Konzentration wirkt Amphotericin B fungistatisch oder fungizid. Obwohl in der Literatur einzelne In-vitro-Resistenzen zu finden sind, ist die klinische Relevanz als gering einzustufen.

Amphotericin B wird an die Sterole der Pilz-Zellmembran gebunden und führt in der Folge zu einer Veränderung der Zellpermeabilität und so zu einem Verlust von Kaliumionen und anderen Molekülen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Amphotericin B ist in Wasser unlöslich und bildet mit Natriumdesoxycholat eine kolloidale Lösung. Die Plasma-Eiweißbindung beträgt ca. 90%.

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

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

Konzentrationen in Höhe von etwa 2/3 der Serumkonzentration wurden bei Vorliegen entzündlicher Veränderungen in Pleuraflüssigkeit, Peritonealflüssigkeit und Flüssigkeit der Synovia sowie im Kammerwasser festgestellt. In den Glaskörper des Auges sowie in das Fruchtwasser tritt Amphotericin B nur in sehr geringen Konzentrationen über.

Infusion von Amphotericin B führt bei nicht entzündeten Meningen nur zu minimalen 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.

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

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 von Nieren- oder Leberschäden nicht beeinflusst.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Amphotericin B war bei allen getesteten Spezies stark nephrotoxisch. Bei parenteraler Gabe traten bei Hunden zusätzlich Herzarrhythmien und gastrointestinale Hämorrhagien auf.

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

Langzeitstudien zum tumor erzeugenden Potenzial 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 Potenzial oder andere pränatale Effekte. Bei Mehrfachdosisstudien bis zu 13 Wochen an Ratten und Hunden (2 mg/kg/Tag) traten keine Auswirkungen auf die Eierstock- und Hodenhistologie auf. Reversible Spermatogenese-Störungen sind bei Hunden nach oraler Gabe von 200 mg/Tag über 4 Wochen beschrieben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Desoxycholsäure, Natriumsalz; Dinatriumhydrogenphosphat; Natriumdihydrogenphosphat

6.2 Inkompatibilitäten

Es bestehen Inkompatibilitäten mit elektrolythaltigen Lösungsmitteln, z.B. NaCl-Lösung, und anderen Arzneimitteln (Zumischung). Konservierungsmittel (z.B. Benzylalkohol) sowie andere als die vorgeschriebenen Lösungsmittel können ein Ausfällen von Amphotericin B bewirken.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Stabilität nach Zubereitung:

Amphotericin B, Stammlösung und Infusionslösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der Stammlösung (5 mg Amphotericin B/ml) wurde für 24 Stunden bei Raumtemperatur und 7 Tage bei 2°C - 8°C unter Lichtschutz nachgewiesen.

Stammlösungen (5 mg Amphotericin B/ml), die für die Herstellung einer Infusionslösung bestimmt sind, sind vor Gebrauch frisch zuzubereiten. Infusionslösungen sind nach der Herstellung rasch zu verbrauchen, ein Lichtschutz während der Infusionsdauer ist nicht erforderlich.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Öffnens, Rekonstitution der Stammlösung und Verdünnen zur Infusionslösung schließen das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Bei Trübungen oder Ausfällungen sind Stamm- bzw. Infusionslösungen zu verwerfen (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit einer Durchstechflasche zu 50 mg Amphotericin B (N1).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Beseitigung:

Keine besonderen Anforderungen

Zubereitung der Stammlösung:

Zu einer Flasche mit 50 mg Amphotericin B werden 10 ml Wasser für Injektionszwecke zugesetzt. Die Flasche wird so lange kräftig geschüttelt, bis die Lösung klar ist. Die Stammlösung ist vor Gebrauch frisch zuzubereiten.

Zubereitung der Infusionslösung:

Amphotericin B-Stammlösung (5 mg Amphotericin B/ml) wird durch Zusatz von 5%-iger Glucoselösung (deren pH-Wert über 4,2 liegen muss) auf eine Konzentration zwischen 0,01 mg und höchstens 0,1 mg Amphotericin B pro 1 ml verdünnt, d.h. pro 1 ml Stammlösung* werden mindestens 50 ml Glucoselösung benötigt.

Der pH-Wert von Glucoselösungen liegt im Allgemeinen über 4,2. Liegt er unter 4,2, müssen 1 oder 2 ml Puffer der Glucoselösung zugegeben werden, bevor diese verwendet wird. Der empfohlene Puffer hat die folgende Zusammensetzung:

Natriummonohydrogenphosphat, berechnet als wasserfreie Substanz,	1,59 g
Natriumdihydrogenphosphat, berechnet als wasserfreie Substanz,	0,96 g
Wasser für Injektionszwecke	ad 100 ml

Der Puffer ist vor Verwendung zu filtrieren und zu sterilisieren (Sterilfiltration, Autoklavierung).

Stammlösung, ggf. Puffer und Infusionslösung müssen unter aseptischen Bedingungen hergestellt werden, da im Arzneimittel weder Konservierungsmittel noch bakteriostatische Zusätze enthalten sind. Für alle Zubereitungs- und Verdünnungsschritte aller Lösungen müssen sterile Kanülen verwendet werden.

Vor der Anwendung sollte das Arzneimittel visuell auf Trübungen und Ausfällungen geprüft werden. Nur zur einmaligen Verwendung. Jede nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

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.

Die für die intravenöse Infusion zubereiteten Amphotericin B-Lösungen (Konzentration: ≤ 0,1 mg 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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6270604.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung 24. Juni 2005

10. STAND DER INFORMATION

März 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.