

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

AmBisome 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält als Wirkstoff 50 mg in Liposomen verkapseltes Amphotericin B.

Sonstige(r) Bestandteil(e):

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

AmBisome ist ein steriles, lyophilisiertes gelbes Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

AmBisome ist angezeigt zur:

- Behandlung von schweren systemischen oder tiefen Mykosen
- Empirischen Behandlung von vermuteten Pilzinfektionen bei neutropenischen Patienten mit Fieber.

Bis zum Vorliegen ausreichender Studiendaten kann AmBisome als Sekundärtherapie für viszerale Leishmaniose (*Leishmania donovani*) bei immunkompetenten Patienten und bei Patienten mit geschädigtem Immunsystem (z.B. HIV-positiven Patienten) angewendet werden.

Bei Patienten mit geschädigtem Immunsystem muss mit Rezidiven gerechnet werden. Es liegen keine Erfahrungen zur Rezidivprophylaxe vor.

Nationale und internationale Empfehlungen für den angemessenen Gebrauch von antiinfektiven Substanzen sind zu berücksichtigen.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Eine Behandlung mit AmBisome sollte grundsätzlich durch einen mykologisch erfahrenen Arzt erfolgen.

AmBisome wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 30–60 Minuten verabreicht. Niedrigere Infusionsraten (über einen Zeitraum von 2 Stunden) können, insbesondere bei höheren Tagesdosen, in Betracht gezogen werden, um das Risiko für Infusionsreaktionen zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4). Die empfohlene Konzentration für eine intravenöse Infusion beträgt 0,2–2 mg/ml Amphotericin B in Form von AmBisome. Amphotericin B als AmBisome wurde über einen Zeitraum von 3 Monaten mit kumulativen Dosen von 16,8 g verabreicht, ohne Toxizitätsreaktionen hervorzu-rufen.

Erwachsene Patienten:

Behandlung von Mykosen:

Die Behandlung von Mykosen beginnt üblicherweise mit einer Tagesdosis von 1 mg Amphotericin B als AmBisome/kg Körpergewicht, anschließend wird die Dosis schrittweise bis auf 3 mg/kg Körpergewicht gesteigert. Zur Behandlung von Mykosen

wird normalerweise eine Gesamtdosis von 1–3 g Amphotericin B als AmBisome über 3–4 Wochen verteilt angewendet. Die Dosierung von AmBisome muss den individuellen Anforderungen des Patienten angepasst werden.

Empirische Behandlung febriler neutropenischer Patienten:

Zur empirischen Behandlung von febrilen neutropenischen Patienten mit Verdacht auf eine Pilzinfektion empfiehlt sich initial eine Tagesdosis von 3 mg/kg Körpergewicht. Je nach Grunderkrankung, klinischem Zustand und Alter des Patienten können individuell Dosen zwischen 1 und 3 mg/kg/Tag festgelegt werden.

Behandlung der viszeralen Leishmaniose: Bei immunkompetenten Patienten kann eine Dosis von 1–1,5 mg Amphotericin B als AmBisome/kg Körpergewicht pro Tag über 21 Tage oder alternativ eine Dosis von 3 mg/kg Körpergewicht pro Tag über 10 Tage verabreicht werden.

Bei Patienten mit geschädigtem Immunsystem (z. B. HIV-positiven Patienten) kann eine Dosis von 1,9 mg Amphotericin B als AmBisome/kg Körpergewicht pro Tag über 21 Tage oder eine Dosis von 4 mg/kg Körpergewicht pro Tag über 10 Tage angewendet werden. Wegen der Rezidivgefahr ist bei diesen Patienten möglicherweise eine langfristige oder wiederholte Behandlung erforderlich. Daten hierzu liegen allerdings nicht vor.

Pädiatrische Patienten:

AmBisome wurde bei pädiatrischen Patienten im Alter von einem Monat bis zum Alter von 18 Jahren untersucht. Die Dosierung sollte auf derselben pro Kilogramm Körpergewicht Grundlage wie für Erwachsene berechnet werden. Aufgrund fehlender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wird AmBisome nicht zur Anwendung bei Kindern unter einem (Lebens)Monat empfohlen.

Ältere Patienten:

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

Nierenfunktionsstörung:

AmBisome wurde im Rahmen von klinischen Studien Patienten mit Nierenfunktionsstörungen mit Dosen von 1–5 mg/kg/Tag verabreicht, ohne dass die Dosis oder das Dosisintervall angepasst werden musste (siehe Abschnitt 4.4).

Leberfunktionsstörung:

Es liegen keine Daten vor, anhand derer Dosierungsempfehlungen für Patienten mit Leberfunktionsstörung gegeben werden können (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise für die Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Verabreichung (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit, gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der sonstigen Bestandteile, außer wenn nach Meinung des behandelnden Arztes der Zustand des Patienten lebensbedrohlich ist und ausschließlich durch eine Behandlung mit AmBisome verbessert werden kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

In Zusammenhang mit AmBisome wurde über anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen berichtet. Bei schwerwiegenden anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktionen muss die Infusion sofort unterbrochen werden, und der Patient darf keine weiteren Infusionen mit AmBisome erhalten.

Bei Verabreichung von Amphotericin-B-haltigen Arzneimitteln einschließlich AmBisome (siehe Abschnitt 4.8) können andere schwerwiegende Infusionsreaktionen auftreten. Obwohl Infusionsreaktionen normalerweise nicht ernst sind, sollten bei Patienten, die mit AmBisome behandelt werden, geeignete Vorsichtsmaßnahmen zum Vermeiden oder Behandeln solcher Reaktionen getroffen werden. Bei der Prävention und Behandlung haben sich niedrigere Infusionsraten (über 2 Stunden) und die routinemäßige Gabe von Diphenhydramin, Paracetamol, Pethidin und/oder Hydrocortison bewährt.

AmBisome ist nachweislich deutlich weniger toxisch als konventionelles Amphotericin B. Besonders in Bezug auf Nephrotoxizität können dennoch Nebenwirkungen nicht völlig ausgeschlossen werden.

In Studien in denen die tägliche Gabe von AmBisome 3 mg/kg mit höheren Dosen (5, 6 oder 10 mg/kg täglich) verglichen wurde, zeigte sich, dass erhöhte Serumkreatininwerte, Hypokaliämie und Hypomagnesiämie in besonderem Maße in den hoch dosierten Gruppen auftraten.

Die Funktion von Nieren und Leber sowie die Hämatopoese, Serumelektrolyte, vorzugsweise Kalium und Magnesium, müssen durch regelmäßige Laboruntersuchungen überwacht werden. Dies ist besonders bei Patienten wichtig, die eine nephrotoxische Begleitmedikation erhalten (siehe Abschnitt 4.5). Aufgrund eines Hypokaliämie-Risikos kann im Verlauf der AmBisome-Behandlung eine Kalium-Substitution erforderlich werden. Verschlechtern sich die Nierenfunktion oder andere Parameter klinisch signifikant, sollte eine Dosisreduktion, eine Therapieunterbrechung oder ein Abbruch der Therapie in Betracht gezogen werden.

Akute Lungentoxizität wurde bei Patienten berichtet, welche konventionelles Amphotericin B (als Natrium-Desoxycholat-Komplex) während oder kurz nach einer Leukozytentransfusion bekamen. Es wird daher empfohlen, die Infusionen so lange wie möglich nach diesem Ereignis hinauszuzögern und die Lungenfunktion weiter zu beobachten.

Behandlung von Diabetes-Patienten: Es muss beachtet werden, dass eine Durchstechflasche AmBisome ungefähr 900 mg Saccharose enthält.

Bei Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase (Sucrase)-Isomaltase-Mangel sollte AmBisome nicht angewendet werden.

Aufgrund fehlender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wird AmBisome

AmBisome® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



nicht zur Anwendung bei Kindern unter einem (Lebens)Monat empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit AmBisome durchgeführt. Allerdings sind folgende Arzneimittel dafür bekannt, mit Amphotericin B und vermutlich auch mit AmBisome zu reagieren:

Nephrotoxische Medikationen: Die gleichzeitige Verabreichung von AmBisome und anderen nephrotoxisch wirkenden Substanzen (z. B. Ciclosporin, Aminoglykoside und Pentamidin) kann bei manchen Patienten das Potential einer arzneimittelbedingten Nephrotoxizität erhöhen. Es wurde allerdings im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Verabreichung von Ciclosporin und/oder Aminoglykosiden mit AmBisome deutlich seltener eine nephrotoxische Wirkung beobachtet als bei gleichzeitiger Einnahme mit konventionellem Amphotericin B. Eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion wird bei Patienten empfohlen, welche AmBisome begleitend mit anderen nephrotoxischen Arzneimitteln erhalten.

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

Digitalisglykoside: Eine AmBisome-induzierte Hypokaliämie kann eine Digitalistoxizität verstärken.

Muskelrelaxantien: Eine AmBisome-induzierte Hypokaliämie kann den curare-artigen Effekt von Skelettmuskelrelaxantien (z. B. Tubocurarin) verstärken.

Antimykotika: Die gleichzeitige Gabe von Flucytosin kann die Toxizität von Flucytosin erhöhen, da möglicherweise dessen Zellaufnahme erhöht und/oder die Nierenausscheidung beeinträchtigt wird.

Antineoplastische Substanzen: Die zeitgleiche Anwendung von antineoplastischen Substanzen kann das Potential für Nephrotoxizität, Bronchospasmen und Hypotension erhöhen. Antineoplastische Substanzen sollten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Leukozytentransfusionen: Akute Lungentoxizität wurde bei Patienten berichtet, welche konventionelles Amphotericin B (als Natrium-Desoxycholat-Komplex) während oder kurz nach einer Leukozytentransfusion bekamen. Es wird daher empfohlen, die Infusionen so lange wie möglich nach diesem Ereignis hinauszuzögern und die Lungenfunktion weiter zu beobachten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Untersuchungen zur Teratogenität an Ratten und Kaninchen ergaben, dass AmBisome bei diesen Spezies kein teratogenes Potential aufweist (siehe Abschnitt 5.3).

Die Sicherheit von AmBisome bei Schwangeren wurde nicht ermittelt. AmBisome sollte in der Schwangerschaft nur dann

angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für die Mutter und den Fötus überwiegt.

Systemische Pilzinfektionen wurden mit konventionellem Amphotericin B erfolgreich und ohne erkennbare Wirkung auf den Fötus behandelt; allerdings ist die Zahl der berichteten Fälle nicht ausreichend, um daraus einen Schluss für die Unbedenklichkeit von AmBisome in der Schwangerschaft zu ziehen.

Stillzeit

Unbekannt ist, ob AmBisome beim Menschen in die Muttermilch übertritt. In die Entscheidung, ob während der Einnahme von AmBisome gestillt werden sollte, sollte sowohl das potentielle Risiko für das Kind, der Gewinn des Stillens für das Kind, als auch der Nutzen für die Mutter unter der AmBisome-Therapie einfließen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von AmBisome auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Einige der unten genannten Nebenwirkungen von AmBisome können sich auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken.

4.8 Nebenwirkungen

Fieber und Schüttelfrost sind die häufigsten Infusionsreaktionen, die bei Verabreichung von AmBisome zu erwarten sind. Zu den selteneren Infusionsreaktionen zählen unter anderem eines oder mehrere der folgenden Symptome: Engegefühl in der Brust oder Brustschmerzen, Dyspnoe, Bronchospasmus, Erröten (Flushing), Tachykardie, Hypotonie und Schmerzen der Skelettmuskulatur (beschrieben als Arthralgie, Rückenschmerzen oder Knochenschmerzen). Diese Nebenwirkungen klingen nach Absetzen der Infusion rasch ab und treten möglicherweise nicht bei jeder weiteren Dosis erneut auf oder können ausbleiben, wenn die Infusion mit niedriger Infusionsrate (über zwei Stunden) verabreicht wird. Infusionsreaktionen kann durch eine Prämedikation vorgebeugt werden. Dennoch können schwere Infusionsreaktionen einen dauerhaften Abbruch der Therapie mit AmBisome erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.4).

Im Rahmen zweier doppelblinder Vergleichsstudien war die Inzidenz von Infusionsreaktionen bei Patienten, die mit AmBisome behandelt wurden, deutlich niedriger als bei Patienten, die konventionelles Amphotericin B oder Amphotericin-B-Lipidkomplex erhalten hatten.

Gepoolte Studiendaten aus randomisierten und kontrollierten klinischen Studien mit über 1.000 Patienten, bei denen AmBisome und konventionelles Amphotericin B verglichen wurden, zeigten, dass Nebenwirkungen bei mit AmBisome behandelten Patienten deutlich weniger stark ausfielen und wesentlich seltener auftraten als bei Patienten, die konventionelles Amphotericin B erhielten.

Konventionelles Amphotericin B wirkt bei den meisten Patienten, die das Arzneimittel intravenös erhalten, zu einem gewissen Grad nephrotoxisch. Bei zwei doppelblinden Studien war die Inzidenz der Nephrotoxizität unter AmBisome (definiert als Serumkreatinin-Anstieg um mehr als das Zweifache des Ausgangswerts) etwa halb so hoch wie die unter konventionellem Amphotericin B oder Amphotericin-B-Lipidkomplex.

Folgende Nebenwirkungen, basierend auf klinischen Studiendaten und Erfahrungen nach der Markteinführung, wurden unter Behandlung mit AmBisome beobachtet. Die Häufigkeit basiert auf der Analyse gepoolter Daten aus klinischen Studien mit 688 mit AmBisome behandelten Patienten. Die Häufigkeit von identifizierten Nebenwirkungen, welche auf Erfahrungen nach Markteinführung beruhen, sind nicht bekannt. Die Nebenwirkungen sind nach Organsystem (MeDRA) und Häufigkeit gegliedert. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Bei den Häufigkeiten zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 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 Reaktionen
Nicht bekannt: Anaphylaktische Reaktionen, Überempfindlichkeit

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

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

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Konvulsionen

Herzerkrankungen:

Häufig: Tachykardie
Nicht bekannt: Herzstillstand, Arrhythmie

Gefäßerkrankungen:

Häufig: Hypotonie, Vasodilatation, Erröten (Flushing)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinus:

Häufig: Dyspnoe
Gelegentlich: Bronchospasmus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen
Häufig: Diarrhoe, Bauchschmerzen

Affektionen der Leber und Gallenblase:

Häufig: Auffällige Leberwerte, Hyperbilirubinämie, Erhöhung der alkalischen Phosphatase

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Exanthem

Nicht bekannt: Angioneurotisches Ödem

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Häufig: Rückenschmerzen

Nicht bekannt: Rhabdomyolyse (assoziiert mit einer Hypokaliämie), Schmerzen der Skelettmuskulatur (beschrieben als Arthralgie oder Knochenschmerzen)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Häufig: Erhöhung des Kreatininwerts und des Blutharnstoffs

Nicht bekannt: Nierenversagen, Niereninsuffizienz

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: Schüttelfrost, Fieber

Häufig: Brustschmerzen

Beeinflussung von Phosphat-Assays

Es kann zu fehlerhaft erhöhten Serumphosphat-Werten kommen, wenn die Proben von Patienten, die AmBisome erhalten, mit dem PHOSm-Assay analysiert werden (z.B. verwendet im Beckman Coulter Analyzer mit Synchron LX20).

Unter der Therapie mit konventionellem Amphotericin B wurde in seltenen Fällen vorübergehender Hörverlust, Tinnitus, Sehstörungen und Doppeltsehen beobachtet.

Nach Infusionen von konventionellem Amphotericin B traten zudem folgende Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit auf: Erhöhter Blutdruck, Agranulozytose, Blutgerinnungsstörungen, Eosinophilie, Leukozytose, Leukopenie, Enzephalopathie, neurologische Symptome, periphere Neuropathie, nephrogener Diabetes insipidus, makulopapulöses Exanthem, Juckreiz, Hautexfoliation, toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, akutes Leberversagen, Ikterus.

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

Die Toxizität von AmBisome auf Grund einer akuten Überdosierung wurde nicht ermittelt, jedoch werden Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Normaldosierung von AmBisome bekannt sind (siehe Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen), erwartet.

Bei einer Überdosierung muss die Verabreichung sofort abgebrochen werden. Der klinische Zustand des Patienten einschließlich der Nieren- und Leberfunktion, der Serumelektrolyte und des hämatologischen Status muss sorgfältig überwacht werden. Patienten sollten, gemäß den klinischen Erfordernissen, betreut werden. Häm- oder Peritonealdialyse scheinen sich auf die Elimination von AmBisome nicht auszuwirken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN
5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antimykotika zur systemischen Anwendung, Antibiotika, ATC-Code: J02AA01

Amphotericin B ist ein makrozyklisches antifungales Polyantibiotikum, das von *Streptomyces nodosus* gebildet wird. Liposomen sind geschlossene, kugelförmige Vesikel, die von einer Reihe amphiphiler Substanzen wie zum Beispiel Phospholipiden gebildet werden. Phospholipide ordnen sich selbst zu Doppelmembranen an, sobald sie mit wässrigen Lösungen in Berührung kommen. Durch seinen lipophilen Molekülanteil kann Amphotericin B in die Lipid-Doppelmembran der Liposomen eingelagert werden. Abhängig von der erlangten Konzentration in Körperflüssigkeiten und der Empfindlichkeit des Pilzes, wirkt Amphotericin B fungistatisch oder fungizid.

Man geht davon aus, dass das Arzneimittel durch Bindung an Sterole in der Zellmembran des Pilzes wirkt, wodurch sich die Membrandurchlässigkeit verändert und verschiedene kleine Moleküle durch die Membran austreten können. Da auch Säugtierzellen Sterole enthalten, wird vermutet, dass die durch Amphotericin B verursachte Zellschädigung bei Menschen und Pilzen auf ähnlichen Mechanismen beruht.

Mikrobiologie:

Amphotericin B, der antifungale Bestandteil von AmBisome, zeigt *in vitro* eine hochgradige Aktivität gegen zahlreiche Pilzspezies, 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 [µg/ml]
<i>Candida</i> -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. lusitanae</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 [µg/ml]
<i>Aspergillus</i> -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
Zygomycetes		
<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 marneffei</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>Rhinochlamydia aquaspersa</i>	2	0,5–1

AmBisome® 50 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung



AmBisome hat seine Wirksamkeit im Tierversuch bei viszeraler Leishmaniose (verursacht durch *Leishmania infantum* und *Leishmania donovani*) gezeigt. Die mit *Leishmania infantum*-infizierten Mäuse wurden mit AmBisome 3 mg/kg in 3–7 Dosen behandelt. Alle Dosierungsschemata wirkten bei Mäusen schneller als Natrium-Antimonglukonat und zeigten keine Toxizität. Bei den mit *Leishmania donovani* infizierten Mäusen wirkte AmBisome 5mal effektiver und 25mal weniger toxisch als konventionelles Amphotericin B.

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 vermutterter 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. Die Wirksamkeit von AmBisome bei der Behandlung der viszeralen Leishmaniose wurde eindeutig in einer großen Population von immunkompetenten und immungeschwächten Patienten gezeigt.

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 Zygomycose: In einer retrospektiven Studie über einen Zeitraum von 15 Jahren wurden 59 hämatologische Patienten mit gesicherter oder vermutterter Mucormycose (Zygomycose) 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 – basierend auf Gesamt-Plasmakonzentrationen von Amphotericin B – wurde bei onkologischen Patienten mit febriler Neutropenie und bei Knochenmarktransplantations-Patienten ermittelt, die jeweils 3–20 Tage lang einstündige Infusionen mit 1–7,5 mg/kg/Tag AmBisome erhielten. Das pharmakokinetische Profil von AmBisome unterscheidet sich signifikant von dem, was in der Literatur für konventionelle Darreichungsformen von Amphotericin B beschrieben wird: Sowohl Plasmakonzentration (C_{max}) als auch Exposition (AUC_{0-24}) waren nach Verabreichung von AmBisome höher als bei Anwendung von konventionellem Amphotericin B. Die pharmakokinetischen Parameter von AmBisome nach Verabreichung der ersten und der letzten Dosis (Mittel ± Standardabweichung) bewegten sich in folgenden Bereichen:

C_{max} :	7,3 µg/ml (± 3,8) bis 83,7 µg/ml (± 43,0)
Halbwertszeit ($t_{1/2}$):	6,3 h (± 2,0) bis 10,7 h (± 6,4)
AUC_{0-24} :	27 µg·h/ml (± 14) bis 555 µg·h/ml (± 311)
Clearance (Cl):	11 ml/h/kg (± 6) bis 51 ml/h/kg (± 44)
Verteilungsvolumen (V_{ss}):	0,10 l/kg (± 0,07) bis 0,44 l/kg (± 0,27)

Die pharmakokinetischen Minimal- und Maximalwerte wurden nicht unbedingt im Zusammenhang mit den jeweiligen Minimal- bzw. Maximaldosen ermittelt. Nach Verabreichung von AmBisome wurde rasch (normalerweise nach 4-tägiger Therapie) der Gleichgewichtszustand (Steady-State) erreicht.

Die Pharmakokinetik von AmBisome nach Verabreichung der ersten Dosis erscheint nicht linear, was bedeutet, dass die Serumkonzentrationen von AmBisome überproportional zur erhöhten Dosis sind. Dieses

nicht proportionale Dosis-Wirkungs-Verhältnis beruht vermutlich auf der Sättigung der retikuloendothelialen AmBisome-Clearance. Es kam nach wiederholter Verabreichung von 1–7,5 mg/kg/Tag nicht zu einer signifikanten Akkumulation des Arzneimittels im Plasma. Das Verteilungsvolumen am Tag 1 und im Steady-State lässt darauf schließen, dass AmBisome stark im Gewebe verteilt wird. Die terminale Halbwertszeit ($t_{1/2\beta}$) von AmBisome nach wiederholter Verabreichung betrug ungefähr sieben Stunden. Es wurden Werte in einem Bereich von sechs bis zehn Stunden gemessen. Die Ausscheidung von AmBisome wurde nicht untersucht. Die Stoffwechselwege von Amphotericin B und AmBisome sind nicht bekannt.

Auf Grund der Liposomengröße wird davon ausgegangen, dass es bei AmBisome nicht zur glomerulären Filtration kommt, und es wird auch nicht renal ausgeschieden, so dass eine Wechselwirkung von Amphotericin B mit den Zellen der distalen Tubuli vermieden und das Risiko einer Nephrotoxizität – wie bei konventionellen Amphotericin-B-Darreichungsformen beobachtet – verringert wird.

Nierenfunktionsstörung:

Die Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von AmBisome wurde nicht explizit untersucht. Auf Basis der vorliegenden Daten kann davon ausgegangen werden, dass bei Patienten, die sich einer Hämodialyse oder einem Hämodilutionsverfahren unterziehen müssen, keine Dosisanpassung nötig ist. Allerdings sollte AmBisome möglichst nicht während des eigentlichen Verfahrens verabreicht werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Untersuchungen zur subchronischen Toxizität an Hunden (ein Monat), Kaninchen (ein Monat) und Ratten (drei Monate) mit Dosen, die den klinischen therapeutischen Dosen von 1 bis 3 mg/kg/Tag entsprachen oder, bei manchen Spezies, darunter lagen, richtete sich die Toxizität von AmBisome gegen die Leber und die Nieren – in beiden Fällen auch die Zielorgane bei einer Amphotericin-B-Toxizität.

Es konnte gezeigt werden, dass sich AmBisome nicht mutagen auf die Systeme von Bakterien und Säugetieren auswirkt.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien zu AmBisome durchgeführt.

Es wurden keine Nebenwirkungen auf die männliche oder weibliche Reproduktivität von Ratten festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hydriertes (3-sn-Phosphatidyl)cholin (aus Sojabohnen)
Cholesterol
Distearoylphosphatidylglycerol
all-rac- α -Tocopherol
Sucrose
Natriumsuccinat 6 H₂O
Natriumhydroxid
Salzsäure

6.2 Inkompatibilitäten

AmBisome ist physikalisch inkompatibel mit Natriumchlorid-Lösungen. Verweilkatheter müssen daher vor einer Infusion von AmBisome mit 5%iger Glucose-Lösung gespült werden. Falls dies nicht möglich ist, muss AmBisome über einen separaten Zugang appliziert werden. AmBisome darf außerdem NICHT mit anderen Arzneimitteln, Elektrolyten oder Konservierungsmittelhaltigen Lösungen gemischt werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit von verkaufsfertig verpacktem AmBisome
4 Jahre, sofern es bei maximal 25 °C gelagert wird.

Haltbarkeit von AmBisome nach dem Öffnen

Es wurden folgende Daten zur chemischen und physikalischen Stabilität von AmBisome nach dem Öffnen ermittelt:

- **Chemische und physikalische Stabilität nach dem Auflösen:**
Durchstechflaschen, bei Lagerung bei 25 ± 2 °C und Tageslicht: 24 Stunden.
Durchstechflaschen und Polypropylen-spritzen, bei Lagerung bei 2–8 °C: Bis zu sieben Tage.
Nicht einfrieren.
- **Chemische und physikalische Stabilität nach Verdünnen mit Glucose:**
PVC- oder Polyolefin-Infusionsbeutel: Siehe Tabelle 3 für Empfehlungen. Nicht einfrieren.

Da AmBisome keine antibakteriellen Wirkstoffe enthält, empfiehlt es sich aus mikrobiologischen Gesichtspunkten, das aufgelöste oder verdünnte Arzneimittel umgehend zu verwenden.

Für Lagerdauer und Lagerbedingungen der gebrauchsfertigen Lösung vor der Verabreichung ist der Anwender selbst verantwortlich. Im Regelfall sollte ein Zeitraum von 24 Stunden bei 2–8 °C nicht überschritten werden, es sei denn, das Arzneimittel wurde unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen hergestellt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Geschlossene Durchstechflaschen mit lyophilisiertem Pulver:
Nicht über 25 °C lagern.

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

AmBisome ist in sterilen Glasdurchstechflaschen vom Typ I mit 15 ml, 20 ml oder 30 ml Inhalt erhältlich. Der Verschluss besteht aus einem Stopfen aus Butyl-Gummi und einem ringförmigen Aluminiumsiegel mit abziehbarer Kunststoff-Kappe, verpackt in Faltkartons.

Tabelle 3:

Verdünnungsmittel	Verdünnungsverhältnis	Konzentration von Amphotericin B in mg/ml	Max. Lagerungsdauer bei 2–8 °C	Max. Lagerungsdauer bei 25 ± 2 °C
5%ige Glucose-Lösung	1 in 2	2,0	7 Tage	72 Stunden
	1 in 8	0,5	7 Tage	72 Stunden
	1 in 20	0,2	4 Tage	24 Stunden
10%ige Glucose-Lösung	1 in 2	2,0	48 Stunden	72 Stunden
20%ige Glucose-Lösung	1 in 2	2,0	48 Stunden	72 Stunden

Packung mit einer Durchstechflasche mit 1,326 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung und einem 5-µm-Filter.
Packung mit zehn Durchstechflaschen mit je 1,326 g Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung und je einem 5-µm-Filter.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bitte vor Beginn der Zubereitung diesen gesamten Abschnitt sorgfältig lesen.

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

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

AmBisome ist nicht kompatibel mit Natriumchlorid-Lösung; niemals mit Natriumchlorid-Lösung auflösen oder verdünnen oder durch einen intravenösen Zugang verabreichen, der vorher für Natriumchlorid verwendet wurde, es sei denn, dieser wurde vorher mit einer Glucose (5%, 10% oder 20%) Infusionslösung gespült. Ist dies nicht praktikabel, so sollte AmBisome durch einen separaten Zugang verabreicht werden.

AmBisome darf NICHT mit anderen Arzneimitteln oder Elektrolyten gemischt werden.

Bei allen Arbeitsschritten auf aseptische Arbeitsweise achten, da weder AmBisome noch die angegebenen Lösungen zum Auflösen und Verdünnen Konservierungsmittel enthalten.

Die gebrauchsfertige AmBisome-Infusionslösung wird wie folgt zubereitet:

1. In jede AmBisome-Durchstechflasche je 12 ml steriles Wasser für Injektionszwecke injizieren, um eine Lösung (Gesamt-volumen 12,5 ml) mit 4 mg/ml Amphotericin B zu erhalten.
2. DIE FLASCHE(N) sofort nach Zugabe des Wassers MINDESTENS 30 SEKUNDEN KRÄFTIG SCHÜTTELN, damit AmBisome vollständig dispergiert wird. Nach der Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke ist das Konzentrat eine transluzente, gelbe Dispersion. Die Durchstechflasche visuell auf Partikel hin kontrollieren und so lange schütteln, bis eine komplette Dispersion erreicht ist. Die

Dispersion darf nicht angewandt werden, wenn Anzeichen für die Ausfällung von Partikeln vorliegen.

3. Die benötigte Menge an rekonstituiertem AmBisome (Konzentration 4 mg/ml) berechnen, die weiter verdünnt werden soll (siehe Tabelle 4 auf Seite 6).
4. Die gebrauchsfertige Infusionslösung erhält man durch Verdünnung von rekonstituiertem AmBisome mit 1–19 Volumenanteilen Glucose (5%, 10% oder 20%) Infusionslösung.
Die Endkonzentration liegt damit im empfohlenen Bereich von 2,0–0,2 mg/ml Amphotericin B als AmBisome (siehe Tabelle 4 auf Seite 6).
5. Das gewünschte Volumen an rekonstituiertem AmBisome in eine sterile Spritze aufziehen und unter Verwendung des mitgelieferten 5-µm-Filters in ein steriles Behältnis mit der benötigten Menge an Glucose (5%, 10% oder 20%) Infusionslösung überführen.

Für die intravenöse Verabreichung von AmBisome kann ein integrierter Membranfilter verwendet werden. Der mittlere Porendurchmesser des Filters sollte allerdings mindestens 1,0 µm betragen.

Bewahren Sie angebrochene Durchstechflaschen NICHT zur späteren Benutzung auf.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gilead Sciences GmbH
Fraunhoferstraße 17
82152 Martinsried
Deutschland
Telefon: +49 89 89 98 90-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

34231.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erstzulassung: 30. Mai 1996

Datum der letzten Verlängerung:
2. Februar 2009

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Tabelle 4: Beispiel für die Herstellung der AmBisome-Infusionslösung bei einer Dosierung von 3 mg/kg/Tag in Glucose 5 % Infusionslösung

Körpergewicht (kg)	Benötigte Anzahl an Durchstechflaschen	Zur weiteren Verdünnung zu entnehmende Menge AmBisome (mg)	Volumen des rekonstituierten AmBisome (ml)*	Herstellung einer 0,2 mg/ml Konzentration (1 in 20 Verdünnung)		Herstellung einer 2,0 mg/ml Konzentration (1 in 2 Verdünnung)	
				Benötigtes Volumen 5 % Glucose (ml)	Gesamtvolumen (ml; AmBisome plus 5 % Glucose)	Benötigtes Volumen 5 % Glucose (ml)	Gesamtvolumen (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	1050	52,5	105
85	6	255	63,75	1211,25	1275	63,75	127,5

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt