Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Fungizone ad Perfusionem
50 mg poeder voor infusievloeistof
amfotericine B

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.
- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten zijn als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud deze bijsluiter:

1. Wat is Fungizone ad Perfusionem en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Waneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Fungizone ad Perfusionem en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Fungizone is een anti-schimmel preparaat. Fungizone ad Perfusionem is bestemd voor de behandeling van patiënten met voortschrijdende, mogelijk levensbedreigende schimmelinfecties, die worden veroorzaakt door gevoelige organismen.

Fungizone ad Perfusionem kan bruikbaar zijn bij de behandeling van de Amerikaanse vorm van mucocutane leishmaniasis, maar het is niet het geneesmiddel van de eerste keuze.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?
- wanneer u een verminderde nierfunctie heeft, omdat er dan een verhoogde kans is op een teveel aan kalium in het bloed soms zich uitend in spierkrampen, diarree, misselijkheid, duizeligheid, hoofdpijn (hyperkaliëmie) en het optreden van stoornissen in het hartritme (aritmieën).
- wanneer u totale lichaamsbestraling en/ of behandeling met chemotherapie ondergaat, omdat er dan een kans is op het optreden van een bepaalde aandoening van de hersenen gekenmerkt door bijvoorbeeld stuipen en bewustzijnsverlaging (leuko-encefalopathie).
- wanneer fungizone intrathecaal wordt toegediend, omdat meldingen van neurologische aandoeningen zoals hersenvliesontsteking (arachnoiditis), aandoeningen van het beenmerg (myelopathie), verlamming (volledig (paralyse) of onvolledig (parese)) hiermee zijn geassocieerd.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Fungizone ad Perfusionem nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen daat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Er zijn meerdere geneesmiddelen, die een wisselwerking met amfotericine B kunnen hebben.
- De schadelijkheid op de nier kan worden versterkt door bijvoorbeeld cisplatine (middel toegepast bij kanker), pentamidine (middel gebruikt bij infecties met eencellige parasieten), aminoglycosiden (middelen ter voorkoming/ bestrijding van bepaalde infecties) , cyclosporine (middel dat invloed heeft op de natuurlijke afweer) en plasmiddelen (diuretica).
- Het kaliumtekort kan worden versterkt door bijnierschorshormonen (corticosteroiden), met onder andere een ontstekingremmende werking, corticotropine (hypothalamushormoon) en plasmiddelen (diuretica).
- Amfotericine B kan de schadelijkheid of werking van bijvoorbeeld digitalisglycosiden, antiaritmica (beiden middelen die worden toegepast bij aandoeningen van het hart), spierverslappers en flucytosine (middel tegen schimmels) laten toenemen.
- Indien van toepassing moet amfotericine B zo ver mogelijk voor of na een leucocyttransfusie worden toegediend en de longfunctie moet worden gemeten.
- Amfotericine B en imidazolen (middelen tegen schimmels) verzwakken elkaars werking.
- Amfotericine B en flucytosine (middel tegen schimmels) kunnen elkaars werking versterken.

Zwangerschap en borstvoeding
Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Zwangerschap
Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen voor schadelijkheid bij dierproeven. Bij de mens is aangetoond dat amfotericine B de placenta passeert. Systemische schimmelinfecties zijn met succes met intraveneus toegediend amfotericine B behandeld bij zwangere vrouwen zonder duidelijke effecten voor de foetus, maar het aantal beschreven gevallen is gering.

Borstvoeding
Het is niet bekend of amfotericine B in de moedermelk wordt uitgescheiden.
Vanwege de mogelijke schadelijkheid van amfotericine B wordt aanbevolen de borstvoeding te staken.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines
Rijd niet, gebruik geen gereedschap of gebruik geen machines, omdat de bijwerkingen duizeligheid, vaag zien en toevallen/ stuipen (convulsies) invloed hebben.

Fungizone bevat sodium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 flacon , dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op uw arts of apotheker.

De gebruikelijke dosering moet per patiënt door de arts worden vastgesteld op basis van bijvoorbeeld de lichamelijke conditie van de patiënt, de plaats en intensiteit van de infectie en het veroorzakend organisme. De totale dagdosis kan oplopen tot maximaal 1,5 mg amfotericine B per kg lichaamsgewicht per dag.

Fungizone moet toegediend worden via een langzaam intraveneus infuus, gedurende een periode van 2-6 uur.

De duur van de behandeling kan van 6 tot 12 weken of langer zijn.

Heeft u teveel van dit middel gebruikt?
Een overdosering met amfotericine B kan resulteren in een mogelijk fatale hartstilstand of hart-ademhalingsstilstand. Zie de rubriek Bijwerkingen voor de symptomen die kunnen optreden indien een te hoge dosis wordt toegediend.

In geval van overdosering dient de toediening gestaakt te worden en uw klinische toestand (cardiorespiratoire status, nier- en leverfunctie, hematologische status, serumelectrolyten) dient nauwkeuring in gevolgd te worden en zonodig moet ondersteunende therapie gegeven te worden.
Er is geen specifieke antidotum voor amfotericine B bekend.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn. Als u één van onderstaande bijwerkingen bemerkt, **neem dan onmiddellijk contact op met uw arts**.

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op 10 patiënten)
- een plotseling opkomende verstoring in de werking van de nieren (acuut nierfalen); verschijnselen hiervan zijn een sterke vermindering van de urineproductie, het roodbruin verkleuren van de urine, verhoogde bloeddruk, kortademigheid en vochtophoping.

Soms **(**komt voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)
- ernstige bloedafwijking met veel minder witte bloedcellen waardoor plotselinge hoge koorts, heftige keelpijn en zweertjes in de mond kunnen ontstaan (agranulocytose).
- gele verkleuring van de huid of het oogwit (geelzucht).

Zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten)
- ernstige allergische reactie, met sterke daling van de bloeddruk, bleekheid, onrust, zwakke snelle hartslag, klamme huid en verminderd bewustzijn doordat de bloedvaten plotseling veel wijder worden (anafylactische reactie).
- onvoldoende pompkracht van het hart (hartfalen).
- het tijdelijk of permanent stoppen van het hart (hartstilstand), verschijnselen hiervan kunnen zijn verlies van bewustzijn, stoppen met ademen en een bleke gelaatskleur. Waarschuwingssignalen zijn angst, hartkloppingen, pijn op de borst, kortademigheid, duizeligheid, flauwvallen en een zwakke hartslag.
- verstoorde bloedcirculatie met als kenmerken sterke daling van de bloeddruk, bleekheid, onrust, zwakke snelle hartslag, klamme huid en verminderd bewustzijn (verschijnselen van shock).
- misselijk bent, moet braken, buikpijn heeft, vermoeid bent en u zich daarbij suf en verward voelt (verschijnselen van acuut leverfalen).
- plotselinge allergische reactie met als verschijnselen koorts en blaren op de huid en vervelling van de huid (toxische epidermale necrolyse).
- ernstige allergische reactie met hoge koorts, blaren op de huid, gewrichtspijn en/of oogontsteking (Steven’s Johnson syndroom).

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op 10 patiënten)
- verlaagd kaliumgehalte in het bloed (hypokaliëmie);
- koude rillingen;
- koorts;
- verhoogd creatininegehalte in het bloed.

Vaak (komt voor bij minder dan 1 op 10 patiënten)
- bloedarmoede (anemie);
- verlaagd magnesium gehalte in het bloed (hypomagnesiëmie);
- verminderde eetlust;
- hoofdpijn;
- verlaagde bloeddruk (hypotensie);
- kortademigheid (dyspneu);
- misselijkheid;
- braken;
- diarree;
- afwijkende werking van de lever;
- verhoogd gehalte aan stikstofhoudende verbindingen in het bloed (azotemie);
- pijn op de plaats van injectie met of zonder ontsteking van de bloedvaten (flebitis of tromboflebitis).

Soms **(**komt voor bij minder dan 1 op de 100 patiënten)
- tekort aan witte bloedlichaampjes met daardoor verhoogde gevoeligheid voor infecties (leukopenie);
- tekort aan bloedplaatjes met als verschijnselen blauwe plekken en verhoogde kans op bloedingen (trombocytopenie);
- zenuwaandoening onder andere in armen of benen (perifere neuropathie);
- hartritmestoornissen;
- benauwdheid door kramp van de spieren van de luchtwegen (bronchospasme);
- pijn in de bovenbuik;
- huiduitslag;
- spierpijn (myalgie);
- een verminderde werking van de nieren.

Zelden (komt voor bij minder dan 1 op de 1.000 patiënten):
- verminderde antistolling (coagulopathie);
- toename van bepaalde witte bloedcellen (eosinofilie, leukocytose);
- verhoogd kaliumgehalte in het bloed, met soms als verschijnselen spierkrampen, diarree, misselijkheid, duizeligheid en/of hoofdpijn (hyperkaliëmie);
- hersenaandoening gekenmerkt door bijvoorbeeld stuipen en bewustzijnsverlaging (encefalopathie);
- toevallen/stuipen (convulsies);
- wazig zien;
- dubbelzien (diplopie);
- doofheid;
- oorsuizen (tinnitus);
- draaiduizeligheid met stoornis in het evenwicht (vertigo);
- verhoogde bloeddruk (hypertensie);
- longontsteking (alveolitis) als gevolg van overgevoeligheid;
- vochtophoping in de longen;
- ontsteking van maag en dunne darm, gepaard gaande met bloedverlies (haemorrhagische gastro-enteritis);
- zwarte stoelgang als gevolg van bloed in ontlasting (melaena);
- vol gevoel of pijn in de maagstreek, boeren, misselijkheid, braken en/of zuurbranden (dyspepsie);
- huiduitslag met vlekken en knobbeltjes (maculopapuleuze huiduitslag);
- huidschilfering;
- jeuk (pruritis);
- gewrichtspijn (artralgie);
- geen of minder urine produceren (anurie of oligurie);
- verhoogde dorst, vaker en/of meer moeten plassen (verschijnselen van nefrogene diabetes insipidus);
- aandoeningen aan de nieren (niertubulus acidose, nefrocalcinose of hyposthenurie);
- overmatig blozen;

- algeheel gevoel van onwel zijn (malaise);
- pijn;
- gewichtsverlaging.

Het melden van bijwerkingen
Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan . U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na "houdbaar tot". Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?
- De werkzame stof in dit middel is: amfotericine B 50 mg
- De andere stoffen in dit middel zijn: natriumdesoxycholaat en natriumfosfaten

Hoe ziet Fungizone ad Perfusionem eruit en hoeveel zit er in een verpakking?
Fungizone ad Perfusionem is steriel en gevriesdroogd poeder in een flacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning
CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

Fabrikant
Delpharm Saint Remy
Usine de Saint-Remy-rue de l'Isle
28380 Saint-Remy-Sur-Avre
Frankrijk

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen
RVG 01585

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in november 2020

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel:

Samenstelling

Iedere flacon bevat 50 mg Amfotericine B als werkzaam bestanddeel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1 van de Samenvatting van de Produktkenmerken.

Therapeutische indicaties

Fungizone ad Perfusionem is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende schimmelinfecties.
Dit sterk werkende geneesmiddel dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van niet-invasieve schimmelinfecties.

Fungizone ad Perfusionem is in het bijzonder bestemd voor de behandeling van mogelijke levensbedreigende schimmelinfecties die worden veroorzaakt door gevoelige soorten van de volgende geslachten:
Aspergillus, Blastomyces, Candida, Coccidioides, Cryptococcus, Histoplasma, de veroorzakers van mucormycose waaronder gevoelige soorten van de geslachten Absidia, Mucor en Rhizopus en verwante gevoelige soorten van Conidiobolus en Basidiobolus, alsmede Sporothrix.

Fungizone ad Perfusionem kan bruikbaar zijn bij de behandeling van de Amerikaanse vorm van mucocutane leishmaniasis, maar het is niet het geneesmiddel van de eerste keuze (zie ook de rubriek Farmacodynamische eigenschappen).

Dosering en wijze van toediening

Fungizone ad Perfusionem moet toegediend worden via een langzaam intraveneus infuus. Dit dient plaats te vinden gedurende een periode van ongeveer 2-6 uur, waarbij de gebruikelijke voorzorgen voor intraveneuze behandeling in acht dienen te worden genomen.
De aanbevolen concentratie voor het intraveneuze infuus is 0,1 mg/ml.

Aangezien de tolerantie van de patiënt in ruime mate varieert moet de dosis individueel worden vastgesteld en aangepast aan de specifieke behoeften van de patiënt (bijvoorbeeld plaats en intensiteit van de infectie, veroorzakend organisme etc.).
De behandeling wordt gewoonlijk begonnen met een dagdosis van 0,25 mg/kg lichaamsgewicht en wordt toegediend gedurende 2-6 uur.
Hoewel niet is bewezen dat het een betrouwbare voorspelling oplevert voor intolerantie, wordt een proefdosis, (1 mg in 20 ml 5% glucoseoplossing) intraveneus toegediend gedurende 20 tot 30 minuten, aanbevolen. De lichaamstemperatuur, hartfrequentie, ademhaling en bloeddruk dienen iedere 30 minuten gedurende 2 tot 4 uur te worden gemeten.
Aan een patiënt met een ernstige en snel voortschrijdende schimmelinfectie, met een goede hart- en longfunctie en die de testdosis verdraagt zonder ernstige reacties kan vervolgens 0,3 mg amfotericine B/kg intraveneus gedurende 2 tot 6 uur worden toegediend.

Een geringere vervolgdosis, bijvoorbeeld 5 tot 10 mg, wordt aanbevolen voor patiënten met verminderde hart- en longfunctie of die met een ernstige reactie reageerden op de testdosis.
De dosering kan geleidelijk toenemen met 5 tot 10 mg per dag tot een uiteindelijke dagdosis van 0,5 tot 0,7 mg/kg.

Er zijn op dit moment onvoldoende gegevens beschikbaar om de totale dosering en duur van de behandeling voor de verschillende mycosen (bijvoorbeeld mucormycose) van te voren op te geven.

De optimale dosering is niet bekend. De totale dagdosis kan oplopen tot 1 mg/kg per dag, of tot 1,5 mg/kg indien het middel om de dag wordt toegediend, bij ernstige infecties die worden veroorzaakt door minder gevoelige pathogenen.

N.B. Onder geen voorwaarde mag een totale dagdosis van 1,5 mg/kg worden overschreden. Een overdosis amfotericine B kan resulteren in een mogelijke cardio of cardiorespiratoire stilstand (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik, en rubriek 4.9 Overdosering).

De duur van de behandeling voor diepe mycosen kan 6 tot 12 weken of langer zijn.

Sommige mycosen, waaronder mucormycose, komen vaker voor bij ontregelde diabetes mellitus of immuunstoornissen. Er wordt aanbevolen naar onderliggende aandoeningen te zoeken en zaken als diabetische keto-acidose te corrigeren wil behandeling van de mycose succesvol zijn.

Aangezien rhinocerebrale mucormycose gewoonlijk snel fataal verloopt dient de behandeling noodzakelijkerwijze agressiever te zijn dan bij wat trager verlopende mycosen. De dosering van amfotericine B varieert hier van 0,7 tot 1,5 mg/kg per dag.

Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen, tenzij, naar het oordeel van de arts, de toestand levensbedreigend is en slechts te behandelen is met amfotericine B.

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Amfotericine B kan de enige effectieve behandeling zijn die beschikbaar is voor een mogelijk levensbedreigende schimmelaandoening.
In ieder geval afzonderlijk moet het mogelijk levensreddende effect worden afgewogen tegen de ongewenste en gevaarlijke bijwerkingen.

Patiënten met pre-existente nierinsufficiëntie dienen slechts onder zeer nauwkeurige controle met amfotericine B te worden behandeld.

Amfotericine B mag alleen intraveneus worden toegediend en mag alleen aan patiënten worden gegeven in het ziekenhuis onder supervisie van medisch geschoold personeel.
Het middel moet gereserveerd worden voor de behandeling van patiënten met progressieve, mogelijk levensbedreigende schimmelinfecties die worden veroorzaakt door gevoelige organismen.

Acute reacties waaronder rillingen, koorts, anorexie, nausea, braken, hoofdpijn, spierpijn, arthralgie en hypotensie zijn normale verschijnselen wanneer amfotericine B intraveneus wordt toegediend.
Snelle intraveneuze infusie, gedurende een kortere periode dan een uur, met name bij patiënten met nierinsufficiëntie, kan samengaan met hyperkaliëmie en aritmieën en dient daarom te worden vermeden.

De tolerantie kan worden verbeterd door toediening van acetylsalicylzuur of andere antipyretica (b.v. paracetamol), antihistaminica of anti-emetica.

Pethidine (25 - 50 mg i.v.) is gebruikt bij sommige patiënten om de duur en intensiteit van rillingen en koorts van toediening van amfotericine B te verminderen.

Intraveneuze toediening van lage doses corticosteroïden direct vóór of tijdens het amfotericine B infuus kunnen behulpzaam zijn om de koortsreacties te verminderen.
De dosering en duur van deze corticosteroïd behandeling dient tot een minimum te worden beperkt (zie ook de rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie).

Toevoeging van heparine (1000 IE per infuus), wisseling van de injectieplaats, het gebruik van een pediatrische "scalp-vein" naald en behandeling om de dag zijn maatregelen om de frequentie van tromboflebitis te voorkomen.

Extravasatie kan chemische irritatie veroorzaken.

De nierfunctie dient tijdens de behandeling met amfotericine B frequent te worden gemeten. Tijdens de acute perioden van de behandeling dient het serumcreatinine dagelijks te worden bepaald. Verder worden tweewekelijkse bepalingen van het serumcreatinine aanbevolen voor patiënten zonder reeds

bestaande nierinsufficiëntie, maar frequenter voor patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis.
Wanneer het serumcreatinine boven 265 µmol/l komt moet de dosis worden verlaagd of de behandeling gedurende 24-48 uur worden gestaakt om uremie te voorkomen en om de nierfunctie te stabiliseren.

Bij patiënten die totale lichaamsbestraling en/of behandeling met chemotherapie ondergingen is het optreden van leuko-encefalopathie gemeld.

Het wordt eveneens aanbevolen om de leverfunctie en het serumelectrolytgehalte (met name magnesium en kalium) te meten en de normale bloedtellingen uit te voeren.
De uitslag van deze laboratoriumtesten kan een leidraad zijn voor dosisaanpassingen.

Wanneer de medicatie wordt onderbroken voor een periode van meer dan zeven dagen, dient de behandeling opnieuw te worden begonnen met de laagste dosering b.v. 0,25 mg/kg lichaamsgewicht, welke geleidelijk kan worden verhoogd zoals is beschreven onder Dosering en wijze van toediening.

De veiligheid en werkzaamheid in de pediatrie is niet bevestigd in geschikte onderzoeken. Systemische schimmelinfecties zijn echter bij pediatrische patiënten behandeld zonder melding van ongebruikelijke bijwerkingen.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Bij gelijktijdige toediening kunnen de volgende geneesmiddelen een interactie met amfotericine B veroorzaken:

- andere nefrotoxische geneesmiddelen, bijvoorbeeld cisplatine, pentamidine, aminoglycosiden en cyclosporine, kunnen de mogelijke nefrotoxiciteit verhogen en dienen dus slechts met grote voorzorg gelijktijdig te worden gebruikt.

- corticosteroïden en corticotropine kunnen de door amfotericine B veroorzaakte hypokaliëmie versterken.

- middelen waarvan de werking of toxiciteit kan toenemen door hypokaliëmie, bijvoorbeeld digitalisglycosiden, spierverslappers en antiaritmica.

- flucytosine: gelijktijdig gebruik kan de toxiciteit van flucytosine doen toenemen, mogelijk door vergroting van de cellulaire opname en/of vermindering van de renale uitscheiding.

- leukocyttransfusie: hoewel het niet in alle onderzoeken werd gezien, zijn pulmonaire reacties gemeld bij patiënten aan wie amfotericine B tijdens of kort na leukocyttransfusie werd toegediend.

  Het wordt dus aanbevolen deze toedieningen zo ver mogelijk na elkaar te doen plaatsvinden en om de longfunctie te registreren.

- diuretica kunnen eventueel kaliumverlies versterken. Tevens kan ook een versterkte nefrotoxiciteit optreden.

- Er treedt een antagonisme op tussen amfotericine en imidazolen.
  Synergisme tussen amfotericine B en flucytocine is beschreven. Hiervan kan therapeutisch gebruik worden gemaakt.

Lijst van hulpstoffen

Natriumdesoxycholaat 41 mg
Natriumfosfaten 20,2 mg

Gevallen van onverenigbaarheid

Het volgens de rubriek 6.6 “Instructies voor gebruik en verwerking” bereide infuus is onverenigbaar met natriumchloride bevattende oplossingen vanwege de kans op precipitatie.

Houdbaarheid

2 jaar.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.
Bewaren in de koelkast (2-8ºC).

Het volgens rubriek 6.6 ”Instructies voor gebruik en verwerking” bereide concentraat (5 mg amfotericine B per ml) is, buiten de invloed van licht, 24 uur houdbaar in de koelkast (2-8ºC). Daarna dient niet gebruikt materiaal te worden vernietigd.

Oplossingen die gereed zijn voor intraveneuze toediening (0,1 mg amfotericine B of minder per ml) dienen direct na bereiding te worden gebruikt en hoeven niet tegen de invloed van licht te worden beschermd.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Kristallijn amfotericine B is onoplosbaar in water. Het antibioticum wordt daarom gesolubiliseerd door toevoeging van natriumdesoxycholaat zodat een mengsel wordt gevormd dat na reconstitutie een colloïdale dispensie vormt die intraveneus kan worden toegediend.

De flacon is afgevuld onder stikstof.

Bereiding van de oplossing
De reconstitutie wordt als volgt uitgevoerd: een concentraat van 5 mg amfotericine B per ml wordt bereid door snelle injectie van 10 ml water voor injectie direct in de gelyofiliseerde plakkaat door middel van een steriele naald en injectiespuit.

Schudt de flacon direct totdat de colloïdale oplossing helder is. De oplossing voor infusie wordt bereid door voldoende van het concentraat te nemen en dat te verdunnen met 5% glucoseoplossing zodat een uiteindelijke concentratie van 0,1 mg/ml wordt bereikt. De pH van de glucoseoplossing dient voor gebruik te worden bepaald en moet boven 4,2 zijn. De normaal verkrijgbare 5% glucoseoplossing voldoet aan deze eis, maar indien de pH lager is dan 4,2 dient 1 tot 2 ml van de onderstaande buffer aan de glucoseoplossing te worden toegevoegd voordat deze als verdunningsmiddel wordt gebruikt.

De aanbevolen buffer is als volgt samengesteld:

Na_2HPO4 (watervrij)	1,59 g
NaH_2PO4 (watervrij)	0,96 g
Water voor injectie ad 100 ml.	

Deze buffer moet gesteriliseerd worden voordat hij aan de glucoseoplossing wordt toegevoegd, hetzij door filtratie of door verhitting gedurende 30 minuten bij 121ºC.

N.B. Aseptische werkwijze dient strikt in acht te worden genomen bij bereiding van de buffer en het infuus, aangezien geen conserveermiddel of bacteriostatica aanwezig zijn in het antibioticum of in de materialen die worden gebruikt om het gereed te maken voor toediening. Alle toevoegingen dienen met een steriele naald te worden uitgevoerd.

Reconstitutie mag niet plaatsvinden met natriumchloride-bevattende oplossingen. Het gebruik van andere verdunningsmiddelen dan degene die worden aanbevolen of de aanwezigheid van een bacteriostaticum (bijvoorbeeld benzylalcohol) in het verdunningsmiddel kan een neerslag van amfotericine B geven.

Gebruik het beginconcentraat of de oplossing voor infusie niet indien er aanwijzingen zijn voor neerslag of andere deeltjes. In het infuussysteem kan tijdens toediening een membraanfilter worden toegepast; de poriëndiameter mag niet kleiner zijn dan 1,0 μm om de colloïdale dispensie door te kunnen laten.