1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fungizone ad Perfusionem, poeder voor infusievloeistof 50 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere flacon bevat 50 mg Amfotericine B als werkzaam bestanddeel.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor infusievloeistof.

Fungizone ad Perfusionem bevat een steriel, niet-pyrogeen, gelyofiliseerd plakkaat (dat na bereiding voor een deel kan verpoederen).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 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).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Let op! Er zijn verschillende presentaties van amfotericine B op de markt. Controleer de productnaam en de dosering. De totale dagelijkse dosis mag de 1.5 mg/kg niet overschrijden.

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.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen, tenzij, naar het oordeel van de arts, de toestand levensbedreigend is en slechts te behandelen is met amfotericine B.

4.4 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.

Meldingen van neurologische aandoeningen zoals arachnoïditis, myelopathie, parese en paralyse zijn geassocieerd met de intrathecale toedieningsroute.

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.

Voorzichtigheid is geboden om overdosering, wat kan resulteren in mogelijk fatale hartstilstand of cardiorespiratoire stilstand, te voorkomen. **Controleer de productnaam en dosering vóór toediening, met name als de voorgeschreven dosis hoger is dan 1.5 mg/kg. Zie rubriek 4.2 Dosering en Wijze van Toediening en rubriek 4.9 Overdosering**

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.

Hulpstoffen

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

4.5 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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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 placentapassage van amfotericine B aangetoond.
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 toxiciteit van amfotericine B wordt aanbevolen de borstvoeding te staken.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen als duizeligheid, vaag zien en convulsies zijn gemeld en hebben invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter deze bijwerkingen zijn infusie

gerelateerd en door de gezondheidstoestand van de patient is meestal geen sprake van rijden of bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Hoewel sommige patiënten toediening van volledige intraveneuze doses verdragen, zullen de meeste patiënten problemen ondervinden, met name tijdens het begin van de behandeling. Bij de meerderheid van de patiënten treden binnen 4 uur na de eerste toediening van amfotericine B koortsreacties, misselijkheid en braken op.

De volgende bijwerkingen zijn gemeld. De frequentie van de hieronder vermelde bijwerkingen is als volgt gedefinieerd: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 , < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000) ,niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Systeem Orgaan Klasse	**frequentie**	**Bijwerkingen volgens MedDra**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak	anemie[a]
	Soms	agranulocytose; leukopenie en trombocytopenie;
	Zelden	coagulopathie; eosinofilie; leukocytose;
Immuunsysteemaandoeningen	Zelden	anafylactoïde en anafylactisce reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	hypokalaemie
	Vaak	Hypomagnesiëmie, verminderde eetlust
	Zelden	hyperkalaemie[d]
Zenuwstelselaandoeningen:	Vaak	hoofdpijn;
	Soms	perifere neuropathie
	Zelden	encefalopathie; convulsies
Oogaandoeningen:	Zelden	gezichtsvermogen wazig; diplopie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Zelden	doofheid; tinnitus en vertigo
Hartaandoeningen:	Soms	aritmie inclusief ventrikelfibrilleren[b]
	Zelden	hartstilstand; hartfalen
Bloedvataandoeningen	Vaak	hypotensie
	Zelden	hypertensie; shock
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	Vaak	dyspneu
	Soms	bronchospasmen
	Zelden	allergische alveolitis; longoedeem van niet-cardiale oorsprong
Maagdarmstelselaandoeningen:	Vaak	nausea; braken; diarree
	Soms	bovenbuikpijn;
	Zelden	gastro-enteritis hemorragisch; melaena; dyspepsie
Lever- en galaandoeningen	Vaak	leverfunctie afwijkend
	Soms	geelzucht
	Zelden	acuut leverfalen
Huid- en onderhuidaandoeningen:	Soms	rash
	Zelden	toxische epidermale necrolyse; Stevens-Johnson-syndroom; maculo-papulaire rash; huidexfoliatie; pruritis
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	Soms	myalgie

	Zelden	artralgie
Nier- en urinewegaandoeningen:	Vaak	acuut nierfalen; azotemie
	Soms	nierfunctie verminderd
	Zelden	anurie; oligurie; nefrogene diabetes insipidus; niertubulus acidose; nefrocalcinose[c]; hyposthenurie,
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	koude rillingen; pyrexie
	Vaak	injectieplaatspijn met of zonder flebitis of tromboflebitis
	Zelden	overmatig blozen; malaise; pijn
Onderzoeken	Zeer vaak:	bloedcreatinine verhoogd
	Zelden	gewicht verlaagd

[a] De anemie treedt zeer frequent op (gemiddeld een daling van de hematocriet met 27%) en berust waarschijnlijk op remming van de erytrocytenproduktie, niet op hemolyse.

[b] Ventrikelfibrilleren is alleen beschreven bij snelle infusie bij patiënten met nierinsufficiëntie, waarbij een passagère maar ernstige hyperkaliëmie werd gezien na infusie.

[c] Deze verschijnselen verbeteren gewoonlijk zodra de behandeling wordt onderbroken. Bij de meerderheid van de behandelde patiënten treden nierfunctiestoornissen op die meestal passagère zijn.
Met name het toegenomen kalium- en magnesiumverlies kan tot enkele weken na het beëindigen van de behandeling blijven bestaan.
Een blijvende verslechtering treedt echter vaak op, met name bij patiënten die hoge cumulatieve hoeveelheden (meer dan 5 g) amfotericine B krijgen toegediend. Patiënten die gelijktijdig behandeld worden met diuretica zijn gepredisponeerd voor nierfunctievermindering, terwijl natriumsuppletie het optreden van nefrotoxiciteit kan verminderen.

[d] direct na snelle infusie is bij patiënten met ernstiger nierfunctiestoornissen passagère, ernstige hyperkaliëmie gezien, zich uitend in levensbedreigende ritmestoornissen

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.
Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Zie de rubriek Bijwerkingen voor de symptomen die kunnen optreden indien een te hoge dosis wordt toegediend.

Ook kan overdosering met amfotericine B resulteren in een mogelijk fatale hartstilstand of hart-ademhalingsstilstand.

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

Hemodialyse of peritoneale dialyse versnelt de eliminatie van amfotericine B niet noemenswaardig. De patiënt dient nauwlettend te worden geobserveerd en zo nodig dienen ondersteunende maatregelen te worden toegepast.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antimycotica voor systemisch gebruik, antibiotica ATC-code: J02A A01

Amfotericine B vertoont in vitro een sterke activiteit tegen veel soorten schimmels. Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Candida soorten, Blastomyces dermatitidis, Rhodotorula, Cryptococcus neoformans, Sporothrix schenckeii, Mucor mucedo en Aspergillus fumigatus worden geremd door concentraties van amfotericine B van 0,03 - 1,0 µg/ml in vitro (standaard technieken voor het bepalen van de minimale remmingsconcentratie voor antischimmelmiddelen zijn niet omschreven, zodat de waarden zullen variëren afhankelijk van de toegepaste methode).
Amfotericine B heeft geen invloed op bacteriën, rickettsiae of virussen.

Dermatofyten en sommige andere Aspergillus-soorten kunnen minder gevoelig zijn, Pseudallescheria boydii is resistent.
Leishmania braziliensis is beperkt gevoelig.

Werkingsmechanisme
Amfotericine B werkt afhankelijk van de concentratie die in lichaamsvloeistoffen wordt verkregen en van de gevoeligheid van de schimmel fungistatisch of fungicide.
Het geneesmiddel werkt door binding aan sterolen (ergosterol) in de celmembraan van gevoelige schimmels, met als gevolg een veranderde permeabiliteit van de celmembraan en daardoor lekkage van intracellulaire bestanddelen.
De zoogdiercelmembraan bevat eveneens sterolen. Het wordt verondersteld dat de celbeschadiging die bij de mens kan optreden via een zelfde mechanisme wordt veroorzaakt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gemiddelde maximale plasmaconcentraties tussen 0,5 - 2 µg/ml worden gevonden bij volwassenen aan wie herhaalde doses van ongeveer 0,5 mg/kg/dag worden toegediend.
Na een snelle initiële daling blijven plasmaconcentraties van ongeveer 0,5 µg/ml gehandhaafd.
De initiële plasmahalfwaardetijd is 24-48 uur en de terminale eliminatiehalfwaardetijd bedraagt ongeveer 15 dagen.

In plasma is amfotericine B sterk aan eiwit gebonden (91-95%, voornamelijk aan b-lipoproteïnen) en is moeilijk dialyseerbaar.
Verder treedt binding aan erythrocyten op.
In ontstoken pleura, het peritoneum, synovium en kamervocht wordt tot maximaal tweederde van de plasmaconcentraties gemeten.
De concentratie in de cerebrospinale vloeistof overschrijdt zelden 2,5% van de plasmaconcentratie, of is niet meetbaar.
Slechts weinig amfotericine B penetreert in het glasvocht.
Placentapassage van amfotericine B is waargenomen; de gemeten concentraties in vruchtwater en navelstrengbloed waren minder dan 50% van die in maternaal serum.
Hoewel de volledige details van de weefselverdeling van amfotericine B niet bekend zijn, lijkt de lever de voornaamste opslagplaats te zijn. Bij autopsie wordt 20-40% van de cumulatief gegeven dosis in de lever teruggevonden.

Amfotericine B wordt zeer langzaam via de nier uitgescheiden, waarvan 2-5% in de biologisch actieve vorm.
Nadat de behandeling is beëindigd, kan de stof ten gevolge van de trage uitscheiding, gedurende 3 tot 4 weken in de urine worden aangetroffen.
De uitscheiding via de gal kan een belangrijke eliminatieweg zijn. Details van andere omzettingswegen zijn niet bekend.
De bloedspiegels worden niet beïnvloed door nier- of leveraandoeningen.

De gegevens betreffende de farmacokinetiek van amfotericine B bij kinderen zijn beperkt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen nadere bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumdesoxycholaat 41 mg
Natriumfosfaten 20,2 mg

6.2 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.

6.3 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.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor de bewaarcondities van het voor toepassing gereed product, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Fungizone ad Perfusionem is verkrijgbaar per flacon à 50 mg amfotericine B.

6.6 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.

<u>Bereiding van de oplossing</u>
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.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 01585.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 september 1966
Datum van de laatste verlenging van de vergunning: 28 september 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 3 november 2020