

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
NEDERLAND**

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

AmBisome liposomale amfotericine B 50 mg, poeder voor dispersie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon AmBisome bevat 50 mg amfotericine B ingekapseld in liposomen. Na reconstitutie bevat het concentraat 4 mg/ml amfotericine B.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Liposomale amfotericine B 50 mg, poeder voor dispersie voor infusie.

Een steriel, geel gelyofiliseerd blok of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van ernstige systemische en/of diepe mycosen.

Empirische behandeling van vermoede schimmelinfecties bij patiënten met neutropenie.

AmBisome is ook met succes toegepast bij het behandelen van viscerale leishmaniasis. Bij immuungecompromitteerde patiënten (zoals met HIV besmette patiënten) kwamen, evenals na andere vormen van behandeling van viscerale leishmaniasis bij deze patiënten, frequent recidieven voor.

Voor het geëigende gebruik van antischimmelmiddelen moeten nationale en/of lokale richtlijnen in acht worden genomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

AmBisome dient gedurende een periode van 30 – 60 minuten via intraveneus infuus te worden toegediend. De aanbevolen concentratie voor een intraveneus infuus is 0,20 mg/ml tot 2 mg/ml amfotericine B als AmBisome (zie rubriek 6.6).

Volwassen patiënten

De dosering moet worden aangepast aan de specifieke behoeften van elke patiënt. Behandeling wordt gewoonlijk gestart met een dagelijkse dosis van 3 mg/kg lichaamsgewicht. Voor de behandeling van Aspergillus infecties kan de dosering geleidelijk worden opgevoerd tot 5 mg/kg/dag.

Bij patiënten met febrile neutropenie die niet hebben gereageerd op minimaal 96 uur behandeling met antibiotica wordt een dosis van 3 mg/kg/dag AmBisome aanbevolen voor de empirische behandeling van vermoede schimmelinfecties. In geval van toxiciteiten moet de dosis zo nodig worden verlaagd.

Mucormycose: start de behandeling met de dagelijkse toediening van 5 mg/kg lichaamsgewicht. De duur van de behandeling dient op een individuele basis bepaald te worden. Kuren tot 56 dagen worden gewoonlijk gebruikt in de klinische praktijk. Een langere behandelingsduur kan aangewezen zijn bij diep genestelde infecties of wanneer er sprake is van een verlengde chemokuur of neutropenie.

Doseringen boven 5 mg/kg zijn gebruikt bij geneesmiddelonderzoek en in de klinische praktijk. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar betreffende de veiligheid en effectiviteit van AmBisome in deze hogere

doseringen voor de behandeling van mucormycose. Een risico-baten analyse moet daarom per patiënt worden gedaan om te bepalen of de potentiële voordelen opwegen tegen de bekende verhoogde toxiciteit bij hogere doseringen van AmBisome (zie rubriek 4.4).

Men beschikt over onvoldoende gegevens om de totale dosering en de duur van de behandeling te bepalen die nodig zijn om schimmelinfecties volledig te genezen.

Voor de behandeling van viscerale leishmaniasis zijn doseringen van 1 tot 1,5 mg/kg/dag gedurende 21 dagen of van 3 tot 4 mg/kg/dag gedurende 10 dagen toegediend. Bij patiënten met een onderdrukt immuunsysteem (bijv. bij HIV-positieve patiënten) kan men een dosis van 1 tot 1,5 mg/kg/dag gedurende 21 dagen toedienen. De kans van recidiveren van viscerale leishmaniasis bij immunogecompromitteerde patiënten, met name met HIV-infectie, is zeer hoog. Toepassing van een onderhoudsbehandeling werd echter nog niet bestudeerd.

Pediatrische patiënten

AmBisome is bestudeerd in pediatrische patiënten van één maand tot 18 jaar oud. AmBisome is aan kinderen toegediend in een dosering vergelijkbaar met de dosering die aan volwassenen wordt gegeven op basis van het lichaamsgewicht.

De veiligheid en werkzaamheid van AmBisome is niet bepaald in kinderen jonger dan één maand (zie rubriek 4.8).

Ouderen

Verandering van dosis of doseringsfrequentie is niet nodig.

Nierfunctiestoornis

Het effect van nierfunctiestoornissen op de klaring van amfotericine B na toediening van AmBisome werd niet onderzocht. AmBisome is toegediend aan patiënten met reeds bestaande nierfunctiestoornis. Deze patiënten moeten tijdens de behandeling onder streng toezicht blijven (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar waarop dosisaanbevelingen kunnen worden gebaseerd voor patiënten met een leverfunctiestoornis. Zie Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het product voorafgaand aan de toediening, zie rubriek 6.6.

Voor de intraveneuze infusie van AmBisome kan een inline membraanfilter worden gebruikt. De gemiddelde diameter van de poriën van de filter mag echter niet kleiner zijn dan 1,0 micron. Voor verdere informatie over toedienen en voor toediening gereed maken zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

AmBisome is gecontra-indiceerd bij patiënten die overgevoelig zijn voor het werkzame bestanddeel of voor één van de hulpstoffen van het product tenzij, naar de mening van de arts, de aandoening levensbedreigend is en alleen behandeld kan worden met AmBisome.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

AmBisome mag enkel intraveneus toegediend worden aan patiënten onder toezicht van medisch opgeleid personeel.

Patiënten met reeds bestaande nierinsufficiëntie moeten tijdens de behandeling onder streng toezicht staan. Anafylaxie en anafylactoïde reacties zijn gemeld in samenhang met AmBisome-infusie. Als een ernstige anafylactische /anafylactoïde reactie optreedt, moet de infusie onmiddellijk worden afgebroken en dient de patiënt geen verdere infusie met AmBisome te ontvangen.

Andere ernstige reacties samenhangend met de infusie kunnen optreden bij toediening van amfotericine B-bevattende producten, inclusief AmBisome (zie rubriek 4.8). Hoewel reacties samenhangend met infusie over het algemeen niet ernstig zijn, moet worden overwogen om voorzorgsmaatregelen voor de preventie of behandeling van deze reacties te treffen bij patiënten die worden behandeld met AmBisome. Lagere infusiesnelheden (gedurende 2 uur) of routinedoses difenhydramine, paracetamol, pethidine en/of hydrocortison zijn gemeld als succesvol in de preventie of behandeling ervan.

AmBisome kan nefrotoxische effecten hebben hoewel het, in gelijke dosissen per kg lichaamsgewicht, over het algemeen beter wordt verdragen dan niet-liposomaal amfotericine B. Tijdens een behandeling met producten die amfotericine B bevatten, moet de nierfunctie regelmatig (dagelijks) gecontroleerd worden.

Indien de medicatie wordt onderbroken voor een periode van meer dan zeven dagen, moet de behandeling opnieuw opgestart worden aan de laagste dosering en kan ze geleidelijk worden opgevoerd (zie rubriek 4.2).

De toediening van dosissen hoger dan de maximale aanbevolen dagelijkse dosering van 5 mg/kg moet vermeden worden, behalve bij de behandeling van mucormycose (zie rubriek 4.2).

Het voordeel van hogere dosissen werd niet aangetoond en wordt geassocieerd met een hogere incidentie van ongewenste bijwerkingen zoals verhoogd serumcreatinine, hypokaliëmie en hypomagnesiëmie. In een studie waarbij AmBisome 3 mg/kg vergeleken werd met 10 mg/kg, werden de volgende medicamenteuze bijwerkingen vaker gerapporteerd bij patiënten die een hogere dosis AmBisome kregen toegediend: hyperbilirubinemie, verhoogde leverfunctietesten en nierfalen.

Men dient regelmatig laboratoriumevaluatie van serumelektrolyten, met name kalium en magnesium, evenals van nier-, lever- en hemopoësefunctie uit te voeren. In verband met het risico van hypokaliëmie kan geschikte kaliumsuppletie noodzakelijk zijn tijdens de toedieningskuur van AmBisome. Wanneer klinisch significante reductie in nierfunctie of verslechtering van andere parameters optreden, dient men dosisverlaging, onderbreking of stoppen van behandeling te overwegen. Er zijn gevallen van hyperkaliëmie (waarvan sommige leidden tot hartritme stoornissen en hartstilstand) gemeld. De meeste gevallen deden zich voor bij patiënten met nierinsufficiëntie en enkele gevallen na kaliumsuppletie bij patiënten met eerdere hypokaliëmie. Daarom moeten de nierfunctie en de laboratoriumwaarde van kalium voorafgaand aan de behandeling en tijdens de behandeling worden gemeten. Dit is met name belangrijk bij patiënten met reeds bestaande nierziekte, die al nierfalen hebben gehad, of bij patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen toegediend krijgen (zie rubriek 4.5).

Acute longtoxiciteit is gemeld bij patiënten die amfotericine B (als natriumdeoxycholaatcomplex) tijdens of kort na leukocytentransfusies toegediend krijgen. Men raadt aan deze infusies door een zo lang mogelijke periode gescheiden te houden en de longfunctie dient geobserveerd te worden.

Bij de behandeling van diabetespatiënten: men dient er rekening mee te houden dat AmBisome in elke injectieflacon ongeveer 900 mg sucrose bevat.

Er zijn geen gegevens bekend over de affiniteit van intacte liposomen voor dialysemembranen; om een verminderde werking te voorkomen, mogen dialysepatiënten niet starten met een AmBisome behandeling voordat de nierdialyse afgerond is. Er zijn geen gegevens over de behandeling van hemodialyse en peritoneale dialysepatiënten met AmBisome.

AmBisome mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of in dezelfde lijn worden toegediend (zie rubriek 4.5 en 6.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen specifiek onderzoek naar interacties met AmBisome uitgevoerd. Van de volgende geneesmiddelen is echter bekend dat zij interactie met amfotericine B vertonen en bijgevolg kan een interactie met AmBisome niet worden uitgesloten. Omwille van deze reden moeten patiënten die gelijktijdig behandeld worden met andere geneesmiddelen nauw opgevolgd worden.

Nefrotoxische geneesmiddelen:

Gelijktijdige toediening van amfotericine B met andere nefrotoxische geneesmiddelen (bijvoorbeeld cisplatine, pentamidine, aminoglycosiden en ciclosporine) kan de nefrotoxiciteit van amfotericine B verhogen. Bij patiënten die gelijktijdig ciclosporine en/of aminoglycosiden ontvingen, werd AmBisome geassocieerd met aanzienlijk minder nefrotoxiciteit in vergelijking met amfotericine B.

Regelmatige observatie van de nierfunctie wordt aangeraden bij patiënten die AmBisome met eender welk nefrotoxisch geneesmiddel ontvangen.

Corticosteroiden, corticotropine (ACTH) en diuretica:

Gelijktijdig gebruik van corticosteroiden, ACTH en diuretica (lus en thiazide) kan door amfotericine-B geïnduceerde hypokaliëmie versterken.

Door amfotericine-B geïnduceerde hypokaliëmie kan het effect of de toxiciteit van geneesmiddelen zoals digitalisglycosiden, skeletspierrelaxantia en anti-aritmische middelen verhogen.

Antischimmelmiddelen:

Gelijktijdig gebruik met flucytosine kan de toxiciteit van flucytosine verhogen door mogelijke verhoging van de cellulaire opname en/of vermindering van de nierexcretie ervan.

Antineoplastische middelen:

Gelijktijdig gebruik van antineoplastische middelen kan het risico van nefrotoxiciteit, bronchospasme en hypotensie verhogen.

Leukocytentransfusies:

Acute longtoxiciteit is gemeld bij patiënten die amfotericine B (als natriumdeoxycholaatcomplex) tijdens of kort na leukocytentransfusies toegediend krijgen. Men raadt aan deze infusies door een zo lang mogelijke periode gescheiden te houden en de longfunctie dient geobserveerd te worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid

Onderzoek naar de teratogeniciteit bij zowel ratten als konijnen heeft aangetoond dat AmBisome geen teratogeen potentieel heeft bij deze diersoorten (zie rubriek 5.3).

Zwangerschap

De veiligheid van AmBisome bij zwangere vrouwen werd niet aangetoond. AmBisome mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt, indien de mogelijke voordelen ervan opwegen tegen de mogelijke risico's voor de moeder en de foetus.

Systemische schimmelinfecties zijn met conventioneel amfotericine B met succes behandeld bij een zeer beperkt aantal zwangere vrouwen zonder duidelijke neveneffecten op de foetus; het aantal gerapporteerde gevallen is echter onvoldoende om conclusies te trekken over de veiligheid van AmBisome tijdens zwangerschap. Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar van dierproeven.

AmBisome mag enkel gebruikt worden tijdens de zwangerschap wanneer er een duidelijke indicatie is.

Borstvoeding

Het is niet bekend of amfotericine B in de moedermelk wordt uitgescheiden. Borstvoeding tijdens de behandeling met AmBisome wordt niet aanbevolen.

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

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van AmBisome op de rijvaardigheid en/of op het vermogen om machines te bedienen. Een aantal van de hieronder vermelde bijwerkingen van AmBisome kan van invloed zijn op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Koorts en koude rillingen/rigors zijn de meest voorkomende met de infusie samenhangende reacties die te verwachten zijn tijdens toediening van AmBisome. Minder vaak voorkomende met de infusie samenhangende reacties kunnen bestaan uit één of meer van de volgende symptomen: beklemming of pijn op de borst, dyspneu, bronchospasmen, flushing, tachycardie, hypotensie en musculoskeletale pijn (beschreven als arthralgie, botpijn of rugpijn). Deze verdwijnen snel na het stoppen met de infusie en komen mogelijk niet voor bij elke volgende dosis of wanneer de infusiesnelheid wordt verlaagd (meer dan 2 uur). Daarnaast kunnen reacties in samenhang met de infusie ook worden voorkomen door het gebruik van premedicatie. Ernstige reacties in samenhang met de infusie kunnen het echter noodzakelijk maken permanent te stoppen met AmBisome (zie rubriek 4.4 over preventie of behandeling van deze reacties).

In gepoolde onderzoeksgegevens uit gerandomiseerde gecontroleerde klinische trials waarin AmBisome werd vergeleken met conventionele behandeling met amfotericine B bij meer dan 1000 patiënten, waren gerapporteerde bijwerkingen aanzienlijk minder ernstig en minder frequent bij met AmBisome behandelde patiënten in vergelijking met patiënten die behandeld werden met conventionele amfotericine B.

Doses afhankelijke toxiciteit is waargenomen bij hogere doseringen van AmBisome leidend tot meer renale bijwerkingen: hypokaliëmie, hypomagnesiëmie, een verhoogde serumcreatinin en nierfalen werden vaker gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

De volgende bijwerkingen zijn toegeschreven aan AmBisome, op basis van gegevens uit klinische trials en postmarketing ervaring. De frequentie is gebaseerd op analyse van gepoolde gegevens uit klinische trials van 688 met AmBisome behandelde patiënten. Bijwerkingen die op basis van postmarketing ervaring werden geïdentificeerd, worden vermeld, maar de frequentie van deze bijwerkingen is niet bekend. Bijwerkingen worden hieronder vermeld op lichaamssysteemorgaanklasse met behulp van MedDRA en zijn gesorteerd op frequentie. Binnen elke frequentiegroepering worden bijwerkingen gepresenteerd op volgorde van afnemende ernst.

Frequenties worden gedefinieerd als:

| | |
|-------------|---|
| Zeer vaak | ($\geq 1/10$) |
| Vaak | ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$) |
| Soms | ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) |
| Zelden | ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) |
| Zeer zelden | ($< 1/10.000$) |
| Niet bekend | (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) |

BLOED- EN LYMFESTELSELAANDOENINGEN

Soms: trombocytopenie

Niet bekend: anemie

IMMUUNSYSTEEMAANDOENINGEN

Soms: anafylactoïde reactie

Niet bekend: anafylactische reacties, overgevoeligheid

VOEDINGS- EN STOFWISSELINGSSTOORNISSEN

Zeer vaak: hypokaliëmie

Vaak: hypomagnesiëmie, hypocalciëmie, hyperglykemie, hyponatriëmie, hyperkaliëmie

ZENUWSTELSELAANDOENINGEN

Vaak: hoofdpijn

Soms: convulsie

HARTAANDOENINGEN

Vaak: tachycardie

Niet bekend: hartstilstand, ritmestoornis, cardiomyopathie

BLOEDVATAANDOENINGEN

Vaak: hypotensie, vasodilatatie, flushing

ADEMHALINGSSTELSEL-, BORSTKAS- EN MEDIASTINUMAANDOENINGEN

Vaak: dyspneu

Soms: bronchospasme

MAAGDARMSTELSELAANDOENINGEN

Zeer vaak: misselijkheid, braken

Vaak: diarree, buikpijn

LEVER- EN GALAANDOENINGEN

Vaak: leverfunctietests abnormaal, hyperbilirubinemie, alkalische fosfatase verhoogd

HUID- EN ONDERHUIDAANDOENINGEN

Vaak: huiduitslag

Niet bekend: angioneurotisch oedeem

SKELETSPIERSTELSEL- EN BINDWEEFSELAANDOENINGEN

Vaak: rugpijn

Niet bekend: rbdomyolyse (geassocieerd met hypokaliëmie), musculoskeletale pijn (beschreven als arthralgie of botpijn)

NIER- EN URINEWEGAANDOENINGEN

Vaak: verhoogd creatinine, bloedureum verhoogd

Niet bekend: nierfalen, nierinsufficiëntie

ALGEMENE AANDOENINGEN EN TOEDIENINGSPLAATSSTOORNISSEN

Zeer vaak: rigor, pyrexie

Vaak: pijn op de borst

Soms: flebitis

ONDERZOEKEN

Interferentie met chemische tests op basis van fosfor: Valse verhogingen van serumfosfaat kunnen optreden wanneer monsters van patiënten, die AmBisome toegediend krijgen, geanalyseerd worden met de PHOSm-test (bv. gebruikt in Beckman Coulter-analyseapparaten, met inbegrip van de Synchron LX20). Deze test is bedoeld voor de kwantitatieve bepaling van anorganische fosfor in monsters van humaan serum, plasma of urine.

Pediatische populatie

Gebaseerd op de beschikbare data lijkt het veiligheidsprofiel bij kinderen overeen te komen met dat van volwassenen.

Er moet aandacht besteed worden aan de gekende ongewenste bijwerkingen van amfotericine B, met inbegrip van hemolyse, renale tubulaire acidosis, bot- en spierpijn, agranulocytose, leukopenie, eosinofilie en anorexia.

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 (www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Overdosering met amfotericine B kan resulteren in cardiorespiratoire collaps naast de symptomen beschreven in rubriek 4.8 “Bijwerkingen”.

Bij overdosering onmiddellijk ophouden met toedienen.

Observeer de klinische status zorgvuldig inclusief nier- en leverfunctie, serumelektrolyten en hematologische status.

Hemodialyse of peritoneale dialyse lijkt niet van invloed te zijn op de eliminatie van AmBisome.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

Amfotericine B is een macrocyclisch polyeen antimycotisch antibioticum, geproduceerd door *Streptomyces nodosus*. Liposomen zijn gesloten, bolvormige vesikels, gevormd uit een verscheidenheid aan amfifiele stoffen zoals fosfolipiden. Wanneer zij worden blootgesteld aan waterige oplossingen schikken fosfolipiden zich in membraan-dubbellagen. Het lipofiele gedeelte van amfotericine B zorgt ervoor dat het geneesmiddel in de lipiden-dubbellaag van de liposomen wordt geïntegreerd.

Afhankelijk van de concentratie in lichaamsvloeistoffen en de gevoeligheid van de schimmel heeft amfotericine B een fungistatische of fungicide werking. Men neemt aan dat het geneesmiddel werkt door zich te binden aan sterolen in het celmembraan van de schimmel, hetgeen resulteert in een verandering van membraanpermeabiliteit, waardoor lekkage van verschillende kleine moleculen mogelijk is.

De membranen van zoogdiercellen bevatten ook sterolen en er is gesuggereerd dat de schade aan humane en schimmelcellen veroorzaakt door amfotericine B dezelfde mechanismen kunnen delen.

Microbiologie

Amfotericine B, het antimycotische bestanddeel van AmBisome, vertoont een hoge *in vitro* activiteit tegen vele schimmelsoorten maar heeft weinig of geen effect op bacteriën en virussen.

Monsters voor een schimmelkweek en andere relevante laboratoriumstudies (serologie; histopathologie) dienen te worden verkregen voor het begin van de behandeling om de verwekkende organismen te identificeren. Behandeling kan ingesteld worden voordat de resultaten van de kweek en andere laboratoriumstudies bekend zijn. Wanneer deze resultaten beschikbaar zijn dient de anti-infectieve therapie echter zonodig aangepast te worden.

De gevoeligheid kan geografisch verschillen en over tijd veranderen, informatie met betrekking tot gevoeligheid is wenselijk voor de geselecteerde soorten, met name voor de behandeling van ernstige infecties. De informatie in tabel 1 en tabel 2 is een richtlijn voor de waarschijnlijkheid in hoeverre de microorganismen gevoelig zijn voor AmBisome of niet. Zoals voor alle antimicrobiële middelen zijn ook klinische isolaten met een verminderde gevoeligheid voor AmBisome geïdentificeerd.

Gevoeligheidstesten voor gisten en sporenvormende schimmels zijn uitgevoerd volgens de methoden van het Antischimmel Gevoeligheidstesten Subcomité van het Europese Comité voor Antimicrobiële Gevoeligheidstesten (AFST-EUCAST, Lass-Flörl et al., *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(10):3637-41). Zie tabel 1 en 2 voor *in vitro* gevoeligheidsdata (MHK/MIC 90 values).

Tabel 1: *In vitro* gevoeligheid van gist soorten voor AmBisome

| Species | Aantal isolaten | Range [$\mu\text{g/ml}$] |
|--|-----------------|----------------------------|
| <i>Candida species</i> | | |
| <i>Candida albicans</i> | 59 | 0,015-0,12 |
| <i>Candida glabrata</i> | 18 | 0,5-1 |
| <i>Candida parapsilosis</i> | 18 | 0,5-1 |
| <i>Candida krusei</i> | 19 | 0,5-2 |
| <i>Candida lusitanae</i> | 9 | 0,06-0,125 |
| <i>Candida tropicalis</i> | 10 | 0,25-1 |
| <i>Candida guilliermondii</i> | 4 | 0,06-0,12 |
| Anderen | | |
| <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 |

Tabel 2: *In vitro* gevoeligheid van schimmelsoorten voor AmBisome

| Species | Aantal isolaten | Range [$\mu\text{g/ml}$] |
|--|-----------------|----------------------------|
| <i>Aspergillus species</i> | | |
| <i>Aspergillus fumigatus</i> | 29 | 0,5-2 |
| <i>Aspergillus terreus</i> | 34 | 2-4 |
| <i>Aspergillus flavus</i> | 21 | 1-4 |
| <i>Aspergillus niger</i> | 13 | 1-2 |
| <i>Mucormycetes*</i> | | |
| <i>Rhizomucor species</i> | 17 | 0,3-0,125 |
| <i>Absidia corymbifera</i> | 4 | 0,125-1 |
| <i>Absidia species</i> | 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 species</i> | 12 | 1-4 |
| <i>Mucor hiemalis</i> | 3 | 0,03-0,5 |
| <i>Mucor species</i> | 11 | 0,03-0,5 |
| <i>Cunninghamella species</i> | 4 | 0,5-4 |
| Anderen | | |
| <i>Scedosporium prolificans</i> | 2 | >8 |
| <i>Scedosporium apiospermum</i> | 3 | 1-2 |
| <i>Penicillium marneffei</i> | 2 | 0,03-0,25 |
| <i>Penicillium species</i> | 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>Rhinochrysiella aquaspersa</i> | 2 | 0,5-1 |

* Vanwege een recente wijziging in de taxonomie is de term “Zygomycosis” vervangen door “Mucormycosis”.

Het is aangetoond dat AmBisome effectief is in diermodellen van viscerale Leishmaniasis (veroorzaakt door *Leishmania infantum* en *Leishmania donovani*). In muizen geïnfecteerd met *Leishmania infantum* en die

behandeld werden met AmBisome 3 mg/kg gedurende 3-7 doses, werd voor alle doseringsregimes van AmBisome een snellere genezing gezien dan met natrium stibogluconaat. Er werd eveneens geen toxiciteit gevonden. In muizen geïnfecteerd *Leishmania donovani* was AmBisome 5 keer zo effectief en 25 keer minder toxisch dan conventionele amfotericine B.

Klinische ervaring

De effectiviteit van AmBisome is vastgesteld in een aantal klinische onderzoeken voor de behandeling van systemische mycotische infecties, als empirische behandeling voor koorts van onbekende oorsprong bij neutropene patiënten en voor de behandeling van viscerale leishmaniasis. Deze onderzoeken bevatten vergelijkende gerandomiseerde onderzoeken van AmBisome versus conventionele amfotericine B bij bevestigde *Aspergillus* en *Candida* infecties. De effectiviteit van beide middelen was equivalent. De resultaten van een gerandomiseerd, dubbel-blind klinisch onderzoek lieten zien dat AmBisome gedoseerd bij 3 mg/kg/dag even effectief is als conventionele amfotericine B bij zowel volwassenen als pediatrie febrile neutropene patiënten met een vermoede schimmelinfectie. De effectiviteit van AmBisome bij de behandeling van viscerale leishmaniasis is duidelijk vastgesteld bij een grote populatie immunocompetente en immuungecomprimeerde patiënten.

Invasieve Filamenteuze Schimmel Infecties (IFFI) inclusief *Aspergillus spp.*: De effectiviteit van AmBisome is vastgesteld in een grote-schaal prospectief, gerandomiseerd, multicentre onderzoek als eerstelijns behandeling bij immuungecomprimeerde, voornamelijk neutropene volwassenen en kinderen (>30 dagen oud) met een bewezen of waarschijnlijke IFFI (AmBiLoad Study). Patiënten werden gevolgd gedurende 12 weken. Een standaard doseringsregime van 3 mg/kg/dag (N=107) werd vergeleken met een ladend doseringsregime van 10 mg/kg/dag (N=94) tijdens de eerste 14 dagen van de behandeling. Over het geheel waren de gunstige responswaarden 50% in de standaard doseringsgroep en 46% in de ladende doseringsgroep na een aangepaste intent to treat analyse. De verschillen waren niet statistisch significant. De mediane tijd tot resolutie van koorts was vergelijkbaar bij de standaard doserings- en de ladende doseringsgroep (6 en 5 dagen respectievelijk). Twaalf weken na de eerste dosering van AmBisome was de overleving 72% in de standaard doseringsgroep en 59% in de ladende doseringsgroep. Het verschil was niet statistisch significant. De responswaarden en de overleving na 12 weken was vergelijkbaar met de resultaten van voriconazol in studies bij invasieve aspergillosis (Herbrecht et al., New Engl J Med, 2002).

Invasieve candidiasis: AmBisome (3 mg/kg/dag) was even effectief als micafungin (100 mg/dag [Lichaamsgewicht > 40 kg] of 2 mg/kg/dag [Lichaamsgewicht ≤ 40 kg]) bij eerstelijns behandeling van candidaemia en invasieve candidiasis in een gerandomiseerd in, dubbel-blind, multinationale non inferioriteitsstudie in volwassenen en kinderen. AmBisome en micafungin werden toegediend met een mediane duur van 15 dagen. Over het geheel waren de gunstige responswaarden 89,5% (170/190) in de AmBisome groep en 89,6% (181/202) in de micafungin groep (per protocol analyse set), (Kuse et al., Lancet 2007;369:1519-27). Het pediatrie subonderzoek waarin patiënten vanaf geboorte, inclusief premature kinderen, geïnccludeerd waren liet een hogere numerieke respons zien bij de patiënten die met AmBisome behandeld werden voor alle leeftijden met uitzondering van prematuren. Over het geheel waren de gunstige responswaarden 88,1% (37/42) voor AmBisome en 85,4% (35/41) voor Micafungin (per protocol analyse set) (Queiroz-Telles et al., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9): 1-7).

Invasieve mucormycose: Er zijn geen grote-schaal gerandomiseerde klinische onderzoeken bij mucormycose. Een pilot onderzoek vergeleek bij 20 patiënten AmBisome alleen versus AmBisome met deferasirox. Globaal succes (in leven, klinisch stabiel, radiografische verbetering) in de groep die enkel AmBisome kreeg (mediane dosering 8 mg/kg/dag) was 6/9 (67%) na 30 dagen en 5/9 (56%) na 90 dagen vergeleken met 2/11 (18%) na 30 en 90 dagen in de groep die AmBisome met deferasirox kreeg. Een retrospectief onderzoek over een 15-jaars periode omvatte 59 hematologische patiënten met een bewezen of waarschijnlijke mucormycose (zygomycose). Behandeling was succesvol bij 18 patiënten (37%): 9 van de 39 patiënten die conventionele amfotericine B (23%) en 7 van de 12 patiënten die AmBisome kregen (58%) reageerden op de behandeling (Pagano et al., Haematologica. 2004;89(2):207-14).

Verworven resistentie tegen amfotericine B komt zelden voor. Sommige andere *Aspergillus* species kunnen minder gevoelig zijn.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Na de eerste toediening van 1-7,5 mg/kg AmBisome als 1-uurs infuus aan kankerpatiënten met neutropene koorts en beenmergtransplantatiepatiënten werden gemiddelde maximale amfotericine B plasmaconcentraties waargenomen van 7-84 µg/ml en gemiddelde AUC_{0-24u} waarden van 27-476 µg.u/ml. C_{max} en AUC namen niet dosis-proportioneel toe, vermoedelijk als gevolg van verzadiging van de (reticulo-endotheliale) klaring bij hogere doseringen.

Eliminatie

De klaring nam af van ca. 39 en 51 ml/u/kg (dosering 1 en 2,5 mg/kg respectievelijk) tot 21 en 25 ml/u/kg (dosering 5 en 7,5 mg/kg respectievelijk). Het verdelingsvolume nam af van ca. 0,44 tot 0,18 l/kg. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd was zeven uur. Er werd een grote variabiliteit in de parameters waargenomen.

Na dagelijks doseren werd de steady state binnen vier dagen bereikt. Bij lage doseringen verdubbelde de AUC, terwijl bij de hoogste dosering (7,5 mg/kg), de AUC op dag 1 en bij steady state vergelijkbaar waren. De klaring tijdens steady state was lager dan na enkelvoudige dosering.

Biotransformatie

Het metabolisme van AmBisome en amfotericine B is onbekend. De grootte van de liposomen betekent dat renale klaring nihil is.

Farmacokinetiek bij speciale patiëntengroepen

Patiënten met een verminderde nierfunctie

De effecten van een verminderde nierfunctie op de farmacokinetiek van AmBisome zijn niet specifiek bestudeerd. De beschikbare gegevens wijzen erop dat er geen dosisaanpassing nodig is bij patiënten die hemodialyse of filtratieprocedures ondergaan. Toediening van AmBisome dient echter vermeden te worden tijdens de procedure.

Kinderen

Na toediening van 2,5-10 mg/kg AmBisome (1-uurs infusie) aan kinderen van 1-17 jaar, werden gemiddelde maximale amfotericine B-plasmaconcentraties gevonden van 15-68 µg/ml en gemiddelde AUC₀₋₂₄ waarden van 55-430 µg.u/ml. C_{max} en AUC nemen niet dosisproportioneel toe. De gemiddelde klaring varieerde tussen 38-60 ml/u/kg en de eliminatiehalfwaardetijd was ca. 10 uur. De parameters varieerden aanzienlijk. Tijdens steady state verdubbelde de AUC met name bij de lage dosering, terwijl bij de 10 mg/kg dosering de AUC na enkelvoudige dosering en bij de steady state vergelijkbaar was. De gemiddelde steady-state klaring was ca. 13 ml/u/kg.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In subchronische onderzoeken bij honden (1 maand), konijnen (1 maand) en ratten (3 maanden) in doses gelijk aan of bij sommige soorten lager dan de humane therapeutische doses, bleken de doelorganen voor de toxiciteit van AmBisome de lever en nieren te zijn, beide bekend als doelorganen voor amfotericine B-toxiciteit.

AmBisome vertoonde geen mutageniteit in bacteriële of zoogdiercel-experimenten.

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken gedaan met AmBisome.

Bij ratten en konijnen die tijdens de periode van organogenese behandeld werden met een amfotericine B dosis lager dan de maximale humane blootstelling, werd geen embryofetale toxiciteit of teratogeniciteit vastgesteld. Bij konijnen werd een verhoogd aantal spontane miskramen vastgesteld bij doseringen vanaf 0,5 keer de humane dosis op basis van de lichaamsoppervlakte.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Liposomen:

Gehydrogeneerde sojafosfatidylcholine
Cholesterol
Distearoylfosfatidylglycerol.

Lyofilisaat:

Sucrose
Dinatriumsuccinaat (hexahydraat)
Alfa-tocoferol
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Houdbaarheid van AmBisome na opening

Omdat AmBisome geen bacteriostatische stoffen bevat, moet het opgeloste of verdunde middel direct worden gebruikt.

De opslagtijd en de omstandigheden vóór gebruik zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker maar zouden normaal niet langer dan 24 uur bij 2°C - 8°C mogen zijn, tenzij de bereiding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

Van AmBisome is echter aangetoond dat het de volgende chemische en fysische mate van stabiliteit bezit:

Houdbaarheid na reconstitutie:

In infuuszakken van PVC van polyolefin/polypropyleen: zie onderstaande tabel voor aanbevelingen.

Glazen injectieflacon: 24 uur bij maximaal 25°C ± 2°C bij daglicht.

Glazen injectieflacon en polypropyleeninjectiespuit: tot maximaal 7 dagen bij 2°C - 8°C.

Niet invriezen.

Gedeeltelijk gebruikte injectieflacons NIET BEWAREN voor later gebruik bij patiënten.

| Oplosmiddelen | Verdunning | Amfotericine B concentratie mg/ml | Maximale bewaartijd bij 2°C - 8°C | Maximale bewaartijd bij 25°C ± 2°C |
|---------------|------------|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 5% glucose | 1 op 2 | 2,0 | 7 dagen | 24 uur |
| | 1 op 8 | 0,5 | 7 dagen | 24 uur |
| | 1 op 20 | 0,2 | 4 dagen | 24 uur |
| 10% glucose | 1 op 2 | 2,0 | 48 uur | 24 uur |
| 20% glucose | 1 op 2 | 2,0 | 48 uur | 24 uur |

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

AmBisome liposomale amfotericine B 50 mg, poeder voor dispersie voor infusie: Bewaren beneden 25° C.

Voor de bewaarcondities van het opgeloste en verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Elke verpakking bevat 10 flacons (type I glas) AmBisome steriel, gelyofiliseerd geel poeder met 50 mg amfotericine B en 10 individueel verpakte 5-micron filters.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

LEES DEZE GEHELE RUBRIEK AANDACHTIG DOOR ALVORENS DE RECONSTITUTIE KLAAR TE MAKEN.

AmBisome is NIET verwisselbaar met andere amfotericineproducten.

AmBisome moet worden gereconstitueerd met steriel water voor injectie (zonder bacteriostaticum) en verdund in glucoseoplossing (5%, 10% of 20%) voor uitsluitend infusie.

Het gebruik van een andere oplossing dan de aanbevolen oplossingen of de aanwezigheid van een bacteriostaticum (bv. benzylalcohol) in de oplossing kan precipitatie van AmBisome veroorzaken.

AmBisome is NIET compatibel met fysiologische zoutoplossing en mag niet worden gereconstitueerd of verdund met fysiologische zoutoplossing en evenmin toegediend met een intraveneus infuus dat eerder werd gebruikt voor fysiologische zoutoplossing, tenzij dat eerst werd doorgespoeld met glucoseoplossing (5%, 10% of 20%) voor infusie. Als dit niet mogelijk is, moet AmBisome met een apart infuus worden toegediend.

Meng AmBisome NIET met andere geneesmiddelen of elektrolyten.

Voor de intraveneuze infusie van AmBisome kan een inline membraanfilter worden gebruikt. De gemiddelde diameter van de poriën van de filter mag echter niet kleiner zijn dan 1,0 micron.

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Bij alle handelingen moet een aseptische techniek nauwgezet worden in acht genomen omdat AmBisome en de materialen, vermeld voor reconstitutie en verdunning, geen conserveermiddel of bacteriostaticum bevatten.

De injectieflacons van AmBisome die 50 mg liposomale amfotericine B bevatten worden als volgt bereid:

1. Voeg aan iedere injectieflacon AmBisome 12 ml Steriel Water voor Injectie toe, om een bereiding te verkrijgen die 4 mg/ml amfotericine B bevat.
2. Na toevoeging van water DE INJECTIEFLACON ONMIDDELLIJK KRACHTIG SCHUDDEN gedurende 30 seconden om AmBisome volledig te dispergeren. Inspecteer de injectieflacon visueel op deeltjes en blijf schudden totdat alles volledig gedispergeerd is. Niet gebruiken als er precipitatie van vreemde deeltjes zichtbaar is.
3. Bereken de hoeveelheid gereconstitueerd (4 mg/ml) AmBisome die verder verdund moet worden (zie tabel hieronder).
4. De dispersie voor infusie wordt verkregen door verdunning van het gereconstitueerde AmBisome met één (1) à negentien (19) delen glucoseoplossing (5%, 10% of 20%) voor infusie volgens volume tot een eindconcentratie in het aanbevolen bereik van 2,00 mg/ml tot 0,20 mg/ml amfotericine in de vorm van AmBisome (zie tabel hieronder).
5. Trek het berekende volume van het gereconstitueerde AmBisome op in een steriele injectiespuit. Instilleer via de mee geleverde 5-micron filter de AmBisome-bereiding in een steriel recipiënt die de juiste hoeveelheid glucoseoplossing (5%, 10% of 20%) voor infusie bevat.

Voor de intraveneuze infusie van AmBisome kan een in-line membraanfilter worden gebruikt. De gemiddelde diameter van de poriën van de filter mag echter niet kleiner zijn dan 1,0 micron.

Voorbeeld voor de bereiding van AmBisome dispersie voor infusie bij een dosis van 3 mg/kg/dag in glucoseoplossing 5% voor infusie.

| Gewicht (kg) | Aantal injectieflacons | Hoeveelheid AmBisome (mg) die moet worden opgetrokken voor verdere verdunning | Volume gereconstitueerd AmBisome (ml)* | Tot een concentratie van 0,2 mg/ml (verdunning 1 in 20) | | Tot een concentratie van 2,0 mg/ml (verdunning 1 in 2) | |
|--------------|------------------------|---|--|---|--|--|--|
| | | | | Volume van 5% glucose dat nodig is (ml) | Totaal volume (ml; AmBisome plus 5% glucose) | Volume van 5% glucose dat nodig is (ml) | Totaal volume (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 | 1.050 | 52,5 | 105 |
| 85 | 6 | 255 | 63,75 | 1.211,25 | 1.275 | 63,75 | 127,5 |

* Elke injectieflacon van AmBisome (liposomale amfotericine B 50 mg) wordt gereconstitueerd met 12 ml water voor injectie tot een concentratie van 4 mg/ml amfotericine B.

Gedeeltelijk gebruikte injectieflacons niet bewaren voor later gebruik bij een patiënt.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Ierland

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

In het register ingeschreven onder RVG 15610

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 mei 1993

Datum van laatste verlenging: 26 mei 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.4 en 4.8: 4 maart 2024