

 26. maj 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Amphotericin B liposomal "Tillomed",**

**pulver til koncentrat til infusionsvæske, dispersion**

**0. D.SP.NR.**

33492

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Amphotericin B liposomal "Tillomed"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 50 mg amphotericin B i liposomer.

Efter rekonstitution indeholder 1 ml af koncentratet 4 mg amphotericin B.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder 213 mg hydrogeneret sojaphosphatidylcholin og 900 mg saccharose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, dispersion

Gul farvet, sterilt lyofiliseret pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Amphotericin B liposomal "Tillomed" er indiceret til voksne og pædiatriske patienter i alderen 1 måned og ældre til:

* Behandling af svære systemiske eller dybe mykoser
* Empirisk behandling af formodede svampeinfektioner hos febrile neutropene patienter.

Amphotericin B liposomal "Tillomed" kan anvendes som sekundær behandling af visceral leishmaniasis (*Leishmania donovani*) hos immunkompetente patienter og hos patienter med et kompromitteret immunsystem (f.eks. personer, der lever med hiv) (se pkt. 4.4). Tilbagefald må forventes hos patienter med et kompromitteret immunsystem. Der er ingen erfaring med forebyggelse af tilbagefald.

Der bør tages hensyn til nationale og internationale anbefalinger om hensigtsmæssig anvendelse af antiinfektiøse stoffer.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Behandlingen bør påbegyndes af en læge med erfaring i behandling af invasive svampesygdomme.

Non-ækvivalens af amphotericinpræparater:

Forskellige amphotericinpræparater (natriumdeoxycholat, liposomalt, lipidkompleks) er ikke ækvivalente hvad angår farmakodynamik, farmakokinetik og dosering. De bør derfor ikke udskiftes med hinanden uden at tage højde for disse forskelle. Både handelsnavn, generisk navn og dosis skal verificeres før administration.

*Voksne patienter*

Behandling af mykoser:

Dosis og behandlingsvarighed skal tilpasses til den enkelte patients specifikke behov. Behandlingen indledes normalt med 3 mg liposomalt amphotericin B pr. kg legemsvægt dagligt. Til behandling af *Aspergillus*-infektioner kan dosis gradvist øges til 5 mg/kg/dag.

Mucormykose:

Ved behandling af mucormykose er den anbefalede dosis 5 til 10 mg/kg/dag. Undgå langsom dosisoptrapning. I tilfælde af CNS-påvirkning bør højdosisbehandling med 10 mg/kg/dag overvejes. Den nødvendige behandlingsvarighed for mucormykose skal tilpasses individuelt i henhold til sygdomsomfanget, gennemførligheden af komplet kirurgisk behandling, sværhedsgraden af immunkompromittering og evaluering af klinisk respons.

Empirisk behandling af febrile neutropene patienter:

Til empirisk behandling af febrile neutropene patienter med formodet svampeinfektion anbefales en dosis på 3 mg/kg/dag.

Visceral leishmaniasis:

Nationale og internationale behandlingsanbefalinger skal følges. Den sædvanlige dosis er 3 til 5 mg/kg/dag med varierende behandlingsintervaller. Behandlingsvarigheden er 10 til 38 dage, afhængigt af behandlingsprogram og hiv-coinfektion.

Specielle populationer

*Ældre patienter:*

Dosisjustering er ikke nødvendig.

*Nedsat nyrefunktion:*

Liposomalt amphotericin B er i kliniske studier blevet administreret til patienter med nedsat nyrefunktion i doser fra 1 til 5 mg/kg/dag, uden at det har været nødvendigt at justere dosis eller doseringsinterval (se pkt. 4.4). Administration under hæmodialyse eller hæmofiltrering bør undgås (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion:*

Der foreligger ingen data til doseringsanbefalinger hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4).

*Pædiatrisk population:*

Liposomalt amphotericin B's sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 1 måned er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Efter rekonstitution og fortynding gives Amphotericin B liposomal "Tillomed" som en intravenøs infusion i løbet af 30‑60 minutter. Lavere infusionshastigheder (i løbet af en periode på 2 timer), især ved højere daglige doser, kan overvejes for at nedsætte risikoen for infusionsreaktioner (se pkt. 4.4). Den anbefalede koncentration til en intravenøs infusion er 0,2‑2 mg/ml amphotericin B i form af Amphotericin B liposomal "Tillomed". Amphotericin B som liposomalt amphotericin B er blevet administreret i kumulative doser på 16,8 g over en periode på 3 måneder uden at forårsage toksiske reaktioner.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, soja, jordnødder eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

*Anafylaksi og anafylaktoide reaktioner*

Der er rapporteret om anafylaktiske og anafylaktoide reaktioner med liposomalt amphotericin B. I tilfælde af en alvorlig anafylaktisk/anafylaktoid reaktion reaktion skal infusionen straks stoppes, og patienten må ikke få yderligere infusioner af Amphotericin B liposomal "Tillomed".

*Infusionsreaktioner*

Andre alvorlige infusionsreaktioner kan forekomme ved administration af lægemidler, der indeholder amphotericin B, herunder Amphotericin B liposomal "Tillomed" (se pkt. 4.8). Selvom infusionsreaktioner normalt ikke er alvorlige, bør der tages passende forholdsregler for at undgå eller behandle sådanne reaktioner hos patienter, der bliver behandlet med Amphotericin B liposomal "Tillomed". Lavere infusionshastigheder (i løbet af 2 timer) og rutinemæssig administration af diphenhydramin, paracetamol, petidin og/eller hydrocortison har været effektive til forebyggelse og behandling.

*Nyretoksicitet*

Liposomalt amphotericin B har vist sig at være væsentligt mindre toksisk end konventionelt amphotericin B, især med hensyn til nefrotoksicitet; Der kan imidlertid stadig forekomme bivirkninger, herunder nyrebivirkninger.

I studier, der sammenlignede liposomalt amphotericin B 3 mg/kg dagligt med højere doser (5, 6 eller 10 mg/kg dagligt), blev det konstateret, at forekomsten af øget serumkreatinin, hypokaliæmi og hypomagnesæmi var signifikant højere i højdosisgrupperne.

Der bør foretages regelmæssig laboratorieevaluering af serumelektrolytter, især kalium og magnesium, samt nyre-, lever- og hæmatopoietisk funktion. På grund af risikoen for hypokaliæmi kan passende kaliumtilskud være nødvendigt under administration af liposomalt amphotericin B. Hvis der forekommer klinisk signifikant reduktion af nyrefunktionen eller forværring af andre parametre, bør det overvejes at reducere dosis, afbryde eller seponere behandlingen. Der er rapporteret tilfælde af hyperkaliæmi (hvoraf nogle af dem førte til hjertearytmier og hjertestop). De fleste af disse forekom hos patienter med nedsat nyrefunktion, og nogle tilfælde efter kaliumtilskud hos patienter med tidligere hypokaliæmi. Derfor bør nyrefunktionen og laboratorieevalueringen af kalium måles før og under behandlingen. Dette er især vigtigt hos patienter med eksisterende nyresygdom, som allerede har haft nyresvigt, eller hos patienter, der samtidig får nefrotoksiske lægemidler (se pkt. 4.5).

*Lungetoksicitet*

Der er rapporteret om akut pulmonal toksicitet hos patienter, der fik konventionelt amphotericin B (som natriumdeoxycholatkompleks) under eller kort efter en leukocyttransfusion. Det anbefales derfor at udsætte infusioner så længe som muligt efter denne hændelse og fortsætte med at overvåge lungefunktionen.

*Visceral leishmaniasis*

Da der er meget begrænsede data fra kliniske studier om brugen af liposomalt amphotericin B ved visceral leishmaniasis, anbefales det aktuelt kun at anvende det som sekundær behandling.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas/dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Pædiatrisk population

På grund af manglende data om sikkerhed og virkning anbefales liposomalt amphotericin B ikke til børn i alderen under en måned.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier med liposomalt amphotericin B. Følgende lægemidler vides imidlertid at interagere med amphotericin B og sandsynligvis også med liposomalt amphotericin B:

Nefrotoksiske lægemidler: Samtidig administration af liposomalt amphotericin B og andre nefrotoksiske midler (f.eks. ciclosporin, aminoglykosider og pentamidin) kan øge potentialet for lægemiddelinduceret nefrotoksicitet hos nogle patienter. Der er imidlertid observeret en nefrotoksisk virkning forbundet med samtidig administration af ciclosporin og/eller aminoglykosider og liposomalt amphotericin B meget mindre hyppigt end ved samtidig administration af konventionelt amphotericin B. Der anbefales periodisk overvågning nyrefunktionen hos patienter, der får liposomalt amphotericin B samtidig med andre nefrotoksiske lægemidler.

Kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) og diuretika: Samtidig brug af kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) og diuretika (loop- og thiaziddiuretika) kan forværre hypokaliæmi.

Digitalis‑glykosider: Liposomalt amphotericin B-induceret hypokaliæmi kan forværre digitalistoksicitet.

Muskelafslappende midler: Liposomalt amphotericin B-induceret hypokaliæmi kan potensere den curare-lignende virkning af skeletmuskelafslappende midler (f.eks. tubocurarin).

Antimykotika: Samtidig administration af flucytosin kan øge flucytosintoksiciteten, da den cellulære optagelse kan øges og/eller den renal udskillelse kan blive nedsat.

Antineoplastiske midler: Samtidig brug af antineoplastiske midler kan øge risikoen for nefrotoksicitet, bronkospasme og hypotension. Antineoplastiske midler bør anvendes med forsigtighed.

Leukocyttransfusioner: Der er rapporteret om akut pulmonal toksicitet hos patienter, der fik konventionelt amphotericin B (som natriumdeoxycholatkompleks) under eller kort efter en leukocyttransfusion. Det anbefales derfor at udsætte infusioner så længe som muligt efter denne hændelse og fortsætte med at overvåge lungefunktionen.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Teratogenicitetsstudier hos rotter og kaniner indikerede, at liposomalt amphotericin B ikke har noget teratogent potentiale hos disse arter (se pkt. 5.3).

Sikkerheden af liposomalt amphotericin B hos gravide kvinder er ikke klarlagt. Liposomalt amphotericin B bør kun anvendes under graviditeten, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko for moderen og fosteret.

Systemiske svampeinfektioner er blevet behandlet med succes med konventionelt amphotericin B uden nogen tilsyneladende virkning på fosteret, men antallet af rapporterede tilfælde er utilstrækkeligt til at drage en konklusion om sikkerheden af liposomalt amphotericin B under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om amphotericin B udskilles i human modermælk. Beslutningen om, hvorvidt der skal ammes under behandling med liposomalt amphotericin B bør tage højde for den potentielle risiko for barnet, fordelene ved amning for barnet og fordelen ved behandling med Amphotericin B liposomal "Tillomed" for moderen.

Fertilitet

Der blev ikke observeret nogen bivirkninger på reproduktionsevnen hos han- eller hunrotter (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af liposomalt amphotericin B's virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Nogle af de bivirkninger af liposomalt amphotericin B, der er anført nedenfor, kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Feber og kulderystelser er de meget almindelige infusionsreaktioner, der forventes ved administration af liposomalt amphotericin B.

Ikke almindelige infusionsreaktioner omfatter et eller flere af følgende symptomer: trykken for brystet eller smerter i brystet, dyspnø, bronkospasme, rødme, takykardi, hypotension og muskuloskeletale smerter (beskrevet som artralgi, rygsmerter eller knoglesmerter). Disse bivirkninger forsvinder hurtigt, efter at infusionen er stoppet, og de vender muligvis ikke tilbage ved hver efterfølgende dosis eller kan være fraværende, hvis infusionen gives langsomt (i løbet af 2 timer). Infusionsreaktioner kan forebygges ved præmedicinering. Alvorlige infusionsreaktioner kan dog kræve permanent seponering af liposomal amphotericin B-behandling (se pkt. 4.4).

I to dobbeltblindede, sammenlignende studier var forekomsten af infusionsreaktioner hos patienter behandlet med liposomalt amphotericin B signifikant lavere end hos patienter, der fik konventionelt amphotericin B eller amphotericin B lipidkompleks.

Samlede studiedata fra randomiserede og kontrollerede kliniske studier med over 1.000 patienter, hvor liposomalt amphotericin B blev sammenlignet med konventionelt amphotericin B, viste, at bivirkninger var signifikant mindre svære og signifikant mindre almindelige hos patienter behandlet med liposomalt amphotericin B end hos patienter, der fik konventionelt amphotericin B.

Konventionelt amphotericin B er nefrotoksisk til en vis grad hos de fleste patienter, der får lægemidlet intravenøst. I to dobbeltblindede studier var forekomsten af nefrotoksicitet med liposomalt amphotericin B (defineret som en stigning i serumkreatinin på mere end to gange *baseline*) ca. halvdelen af forekomsten af konventionelt amphotericin B eller amphotericin B lipidkompleks.

Følgende bivirkninger, baseret på data fra kliniske studier og erfaring efter markedsføring, er blevet observeret med liposomalt amphotericin B. Hyppigheden er baseret på analyse af samlede data fra kliniske studier med 688 patienter behandlet med liposomalt amphotericin B. Hyppigheden af identificerede bivirkninger baseret på erfaring efter markedsføring er ukendt.

Bivirkningerne er klassificeret efter systemorganklasse (MedDRA) og hyppighed. Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter faldende sværhedsgrad.

Hyppigheden af bivirkninger er baseret på følgende kategorier:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Blod og lymfesystem** |  |  | trombocytopeni |  | anæmi |
| **Immunsystemet** |  |  | anafylaktoid reaktion |  | anafylaktiske reaktioner, overfølsomhed |
| **Metabolisme og ernæring** | hypokaliæmi | hyponatriæmi, hypokalcæmi, hypomagnesæmi, hyperglykæmi, hyperkaliæmi |  |  |  |
| **Nervesystemet** |  | hovedpine | kramper |  |  |
| **Hjerte** |  | takykardi |  |  | hjertestop, arytmi |
| **Vaskulære sygdomme** |  | hypotension, vasodilatation, rødme |  |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |  | dyspnø | bronkospasme |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | kvalme, opkastning | diarré, abdominalsmerter |  |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  | unormale leverfunktionsprøver, hyperbilirubinæmi, forhøjet basisk fosfatase |  |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |  | udslæt |  |  | angioneurotisk ødem |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | rygsmerter |  |  | rabdomyolyse (forbundet med hypokaliæmi), muskuloskeletale smerter (beskrevet som artralgi eller knoglesmerter). |
| **Nyrer og urinveje** |  | forhøjet kreatinin og urinstof i blodet |  |  | nyresvigt, nedsat nyrefunktion |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** | kulderystelser, feber | brystsmerter |  |  |  |

Interferens med fosfatanalyser:

Forkerte forhøjede serumfosfatniveauer kan forekomme, når prøver fra patienter, der får liposomalt amphotericin B, analyseres med PHOSm-analysen (f.eks. brugt i Beckman Coulter-analysatorer med *Synchron LX20*).

Forbigående høretab, tinnitus, synsforstyrrelser og dobbeltsyn er i sjældne tilfælde blevet observeret under behandling med konventionelt amphotericin B.

Efter infusioner af konventionelt amphotericin B forekom følgende bivirkninger også med ukendt hyppighed: forhøjet blodtryk, agranulocytose, blodkoagulationsforstyrrelser, eosinofili, leukocytose, leukopeni, encefalopati, neurologiske symptomer, perifer neuropati, nefrogen diabetes insipidus, makulopapuløst eksantem, kløe, hudeksfoliering, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, ledsmerter, muskelsmerter, akut leversvigt, gulsot.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Toksiciteten af liposomalt amphotericin B som følge af akut overdosering er ikke klarlagt, men bivirkninger, der vides at være forbundet med normale doser af liposomalt amphotericin B (se pkt. 4.8 Bivirkninger), forventes.

I tilfælde af overdosering skal administrationen straks seponeres. Patientens kliniske status, herunder nyre- og leverfunktion, serumelektrolytter og hæmatologisk status, skal overvåges nøje. Patienterne skal behandles i henhold til kliniske behov. Hæmodialyse eller peritonealdialyse synes ikke at påvirke eliminationen af liposomalt amphotericin B.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antimykotika til systemisk brug, antibiotika; ATC-kode: J02AA01.

Amphotericin B er et makrocyklisk polyen antimykotisk antibiotikum dannet af *Streptomyces nodosus*. Liposomer er lukkede, sfæriske vesikler dannet af en række amfifile stoffer såsom fosfolipider. Fosfolipider arrangerer sig i dobbeltmembraner, så snart de kommer i kontakt med vandige opløsninger. På grund af det lipofile molekyleindhold i amphotericin B kan det opbevares i liposomernes lipiddobbeltmembran. Afhængig af koncentrationen opnået i kropsvæsker og svampens følsomhed virker amphotericin B fungistatisk eller fungicidt.

Lægemidlet menes at virke ved at binde sig til steroler i svampecellemembranen og derved ændre membranens permeabilitet og tillade forskellige små molekyler at lække gennem membranen. Da pattedyrsceller også indeholder steroler antages det, at celleskaden forårsaget af amphotericin B hos mennesker og svampe er baseret på lignende mekanismer.

Mikrobiologi:

Amphotericin B, den svampedræbende komponent i Amphotericin B liposomal "Tillomed", viser en potent aktivitet mod en lang række svampearter *in vitro*, men ingen eller minimal virkning på bakterier og vira.

Der bør tages prøver for svampekulturer og andre relevante laboratorieprøver (serologi, histopatologi) før behandlingen for at identificere forårsagende organismer. Behandlingen kan påbegyndes, før resultaterne af dyrkninger og andre laboratorieprøver er kendt; Når resultaterne foreligger, bør antiinfektiøs behandling justeres i overensstemmelse hermed.

Følsomheden for udvalgte arter kan variere geografisk og med tiden, og regional information om følsomheden er ønskelig, især ved behandling af svære infektioner. Oplysningerne i tabel 1 og 2 har til formål at give vejledning om sandsynligheder for, om mikroorganismer vil være følsomme for liposomalt amphotericin B eller ej. Som for alle antimikrobielle midler er kliniske isolater med nedsat følsomhed over for liposomalt amphotericin B blevet identificeret.

Følsomhedstests for gær og sporedannende skimmelsvamp blev udført i henhold til metoderne fra *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). Se tabel 1 og 2 for *in vitro*-følsomhedsdata (MHK-/MIC 90-værdier).

Tabel 1. *In vitro*-følsomhed af gær over for liposomalt amphotericin B

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Art | Antal isolater | Interval [μg/ml] |
| *Candida*-arter*C. albicans* | 59 | 0,015‑0,12 |
| *C. glabrata* | 18 | 0,5‑1 |
| *C. parapsilosis* | 18 | 0,5‑1 |
| *C. krusei* | 19 | 0,5‑2 |
| *C. lusitaniae* | 9 | 0,06‑0,125 |
| *C. tropicalis* | 10 | 0,25‑1 |
| *C. guilliermondii* | 4 | 0,06‑0,12 |
| Andet |  |  |
| *Saccharomyces cerevisiae* | 3 | 0,03‑0,06 |
| *Cryptococcus neoformans**var. neoformans* | 10 | 0,06‑0,12 |
| *Cryptococcus neoformans**var. gattii* | 3 | 0,03‑0,06 |
| *Trichosporon inkin* | 3 | 0,03‑0,06 |
| *Trichosporon asahii* | 4 | 0,01‑0,03 |
| *Geotrichum candidum* | 4 | 0,06‑0,25 |

Tabel 2. *In vitro*-følsomhed af skimmelsvampe over for liposomalt amphotericin B

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Art | Antal isolater | Interval [μg/ml] |
| *Aspergillus*-arter*A. fumigatus* | 29 | 0,5‑2 |
| *A. terreus* | 34 | 2‑4 |
| *A. flavus* | 21 | 1‑4 |
| *A. niger* | 13 | 1‑2 |
| Zygomycetes |  |  |
| *Rhizomucor*-arter | 17 | 0,3‑0,125 |
| *Absidia corymbifera* | 4 | 0,125‑1 |
| *Absidia*-arter | 17 | 0,5‑2 |
|  |  |  |
| *Rhizopus microsporus**var. oligosporus* | 3 | 0,03‑0,25 |
| *Rhizopus oryzae* | 6 | 1‑4 |
| *Rhizopus*-arter | 12 | 1‑4 |
| *Mucor hiemalis* | 3 | 0,03‑0,5 |
| *Mucor*-arter | 11 | 0,03‑0,5 |
| *Cunninghamella*-arter | 4 | 0,5‑4 |
| Andet |  |  |
| *Scedosporium prolificans* | 2 | > 8 |
| *Scedosporium apiospermum* | 3 | 1‑2 |
| *Penicillium marneffei* | 2 | 0,03‑0,25 |
| *Penicillium*-arter | 2 | 0,5‑1 |
| *Fusarium solani* | 2 | 4‑8 |
| *Fusarium oxysporum* | 2 | 0,03‑0,5 |
| *Sporothrix schenckii* | 2 | 1‑2 |
| *Curvularia lunata* | 2 | 0,125‑0,5 |
| *Bipolaris australiensis* | 2 | 0,01‑0,06 |
| *Rhinocladiella aquaspersa* | 2 | 0,5‑1 |

Liposomalt amphotericin B har vist virkning i dyreforsøg ved visceral leishmaniasis (forårsaget af *Leishmania infantum* og *Leishmania donovani*). Mus inficeret med *Leishmania infantum* blev behandlet med liposomalt amphotericin B 3 mg/kg i 3 til 7 doser. Alle doseringsprogrammer virkede hurtigere end natriumantimongluconat hos mus og viste ingen toksicitet. Hos mus inficeret med *Leishmania donovani* var liposomalt amphotericin B 5 gange mere effektivt og 25 gange mindre toksisk end konventionelt amphotericin B.

Følsomhedstestnings-breakpoints

Den Europæiske Komité for Antimikrobiel Følsomhedstest (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing,* EUCAST) har fastsat fortolkningskriterier for MIC (minimal inhibitorisk koncentration) for følsomhedstestning for amphotericin B, og de er anført her: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

*Klinisk virkning og sikkerhed*

Virkningen af liposomalt amphotericin B er blevet klarlagt i en række kliniske studier af behandling af systemiske svampeinfektioner, til behandling af feber af ukendt oprindelse hos neutropene patienter og til behandling af visceral leishmaniasis. Disse studier omfatter sammenlignende randomiserede studier af liposomalt amphotericin B versus konventionelt amphotericin B med bekræftede *Aspergillus*- og *Candida*-infektioner, hvor virkningen af begge lægemidler var sammenlignelig. Hos både voksne og pædiatriske patienter med neutropen feber og mistanke om svampeinfektion har resultaterne af et randomiseret, dobbeltblindet klinisk studie vist, at liposomalt amphotericin B administreret i doser på 3 mg/kg/dag er lige så effektivt som konventionelt amphotericin B. Virkningen af liposomalt amphotericin B til behandling af visceral leishmaniasis blev tydeligt påvist i en stor population af immunkompetente og immunkompromitterede patienter.

Invasive filamentøse svampeinfektioner (IFFI'er), herunder *Aspergillus spp.*: Virkningen af liposomalt amphotericin B til primær behandling af bekræftet eller sandsynlig IFFI blev påvist i et stort, prospektivt, randomiseret, multicenterstudie (AmBiLoad-studiet) hos immunkompromitterede, primært neutropene voksne og børn (> 30 dage). Patienterne blev observeret i 12 uger. En standarddosering med 3 mg/kg/dag (n = 107) blev sammenlignet med et støddosisprogram på 10 mg/kg/dag (n = 94) i løbet af de første 14 behandlingsdage. Responsraten i det modificerede *intent-to-treat*-analysesæt var 50 % hos patienter med standarddosering og 46 % med støddosisprogrammet. Forskellene var ikke statistisk signifikante. Mediantiden til ophør af feber var tilsvarende for standarddoseringen og for støddosisprogrammet (henholdsvis 6 og 5 dage). Tolv uger efter den første liposomal amphotericin B-administration var overlevelsesraten 72 % for standarddoseringen og 59 % for støddosisprogrammet, en forskel, der ikke var statistisk signifikant.

Invasiv candidiasis: I et randomiseret, dobbeltblindet, multinationalt non-inferioritetsstudie hos voksne og børn var liposomalt amphotericin B (3 mg/kg/dag) som primær behandling af candidæmi eller invasiv candidiasis lige så effektivt som micafungin (100 mg/dag [legemsvægt > 40 kg] eller 2 mg/kg/dag [legemsvægt ≤ 40 kg]). Liposomalt amphotericin B og micafungin blev administreret i en medianvarighed på 15 dage. Responsraten var 89,5 % (170/190) i gruppen med liposomalt amphotericin B og 89,6 % (181/202) i micafungin-gruppen (pr. protokolanalysesæt) (Kuse et al., Lancet 2007; 369:1519‑27). Det pædiatriske delstudie, der inkluderede patienterne fra fødslen, herunder for tidligt fødte børn, viste en numerisk højere responsrate hos patienter i alle aldre, der blev behandlet med liposomalt amphotericin B, undtagen for tidligt fødte børn. Responsraten var 88,1 % (37/42) for liposomalt amphotericin B og 85,4 % (35/41) for Micafungin (pr. protokolanalysesæt) (Queiroz-Zelles et al., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9): 1‑7).

Invasiv mucormykose (zygomykose): Der er ingen store, randomiserede kliniske studier inden for feltet mucormykose. I et retrospektivt studie over en periode på 15 år blev 59 hæmatologiske patienter med bekræftet eller formodet mucormykose (zygomykose) inkluderet. Behandlingen var vellykket hos 18 patienter (37 %): 9 ud af 39 patienter, der fik konventionelt amphotericin B (23 %), og 7 ud af 12 patienter, der fik liposomalt amphotericin B (58 %), responderede på behandlingen (Pagano et al., Haematologica. 2004;89(2):207‑14). Arbejdsgruppen om zygomycosis under *European Confederation of Medical Mycology* (ECMM) har prospektivt indsamlet sager om patienter med zygomykose. 130 patienter fik liposomalt amphotericin B enten alene eller i kombination som førstevalgsbehandling. Hos patienter, der fik liposomalt amphotericin B som det eneste svampedræbende lægemiddel og blev helbredt, var medianvarigheden af behandlingen 55 dage (interval 14‑169 dage), og den mediane daglige dosis var 5 mg/kg (interval 3‑10 mg/kg). Overlevelsesraten var 68 % (Skiada et al; Clin Microbiol Infect 2011; 17 (12): 1859‑67).

I et pilotstudie med 20 patienter blev liposomalt amphotericin B (doser ≥ 5 mg/kg) alene sammenlignet med liposomalt amphotericin B plus deferasirox. Den samlede succesrate (overlevelse, klinisk stabil, radiologisk forbedring) var 67 % (6 ud af 9 patienter) efter 30 dage og 56 % (5 ud af 9 patienter) efter 90 dage i gruppen, som fik liposomalt amphotericin B alene. Hver gruppe blev sammenlignet med 18 % (2 ud af 11 patienter) efter 30 og 90 dage med liposomalt amphotericin B plus deferasirox (Spellberg et al; J Antimicrob Chemother 2012; 67: 715‑22).

I et prospektivt pilotstudie med højdosis (10 mg/kg/dag) liposomalt amphotericin B til indledende behandling af mucormykose var den mediane behandlingsvarighed for patienter, der fik 10 mg/kg/dag, 13,5 dage (interval 0‑28 dage). Det primære endepunkt var behandlingssucces ved uge 4 eller ved afslutningen af behandlingen (hvis tidligere). Tolv (36 %) ud af 33 evaluerbare patienter responderede (18 % fuld remission [Cr: komplet respons], 18 % delvis remission [Pr: delvist respons]). Responsraten steg til 45 % ved uge 12. Overlevelsesraten var 62 % i uge 12 og 47 % i uge 24 (Lanternier et al.; J Antimicrob Chemother 2015; 70 (11): 3116‑23).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Den farmakokinetiske profil af liposomalt amphotericin B, baseret på totale plasmakoncentrationer af amphotericin B, blev bestemt hos onkologiske patienter med febril neutropeni og hos knoglemarvstransplanterede patienter, som hver fik 1 times infusioner af 1‑7,5 mg/kg/dag liposomalt amphotericin B i 3 til 20 dage. Den farmakokinetiske profil af liposomalt amphotericin B adskiller sig signifikant fra profilen rapporteret i litteraturen for konventionelle doseringsformer af amphotericin B: Både plasmakoncentration (Cmax) og eksponering (AUC0‑24) var højere efter administration af liposomalt amphotericin B end efter administration af konventionelt amphotericin B. De farmakokinetiske parametre for liposomalt amphotericin B efter administration af den første og sidste dosis (gennemsnit ± standardafvigelse) lå inden for følgende intervaller:

Cmax 7,3 µg/ml (± 3,8) til 83,7 µg/ml (± 43,0)

Halveringstid (T1/2) 6,3 t (± 2,0) til 10,7 t (± 6,4)

AUC0‑24 27 µg.t/ml (± 14) til 555 µg.t/ml (± 311)

Clearance (Cl) 11 ml/t/kg (± 6) til 51 ml/t/kg (± 44)

Fordelingsvolumen 0,10 l/kg (± 0,07) til 0,44 l/kg (± 0,27)

De minimale og maksimale farmakokinetiske værdier er ikke nødvendigvis bestemt i forhold til de respektive minimums- og maksimumsdoser. Efter administration af liposomalt amphotericin B blev ligevægtstilstanden hurtigt (sædvanligvis efter 4 dages behandling) (*steady state*) opnået.

Farmakokinetikken af liposomalt amphotericin B efter administration af den første dosis forekommer ikke lineær, hvilket betyder, at serumkoncentrationerne af liposomalt amphotericin B ikke er proportional med den øgede dosis. Dette ikke-proportionale dosis-respons-forhold menes at skyldes mætning af retikuloendotelialt liposomalt amphotericin B-clearance. Der var ingen signifikant akkumulering af lægemidlet i plasma efter gentagen administration af 1 til 7,5 mg/kg/dag. Fordelingsvolumenet på dag 1 og ved *steady state* tyder på, at liposomalt amphotericin B fordeles i udstrakt grad til væv. Den terminale halveringstid (t½β) for liposomalt amphotericin B efter gentagen dosering var ca. 7 timer. Værdierne blev målt i et interval på seks til ti timer. Udskillelsen af liposomalt amphotericin B er ikke undersøgt. Metabolismevejene for amphotericin B og liposomalt amphotericin B er ukendte.

Baseret på liposomstørrelsen antages det, at liposomalt amphotericin B hverken gennemgår glomerulær filtration eller udskilles via nyrerne, hvorved interaktion mellem amphotericin B og cellerne i de distale tubuli undgås og risikoen for nefrotoksicitet nedsættes, hvilket ses med konventionelle doseringsformer for amphotericin B.

*Nedsat nyrefunktion*

Virkningen af nedsat nyrefunktion på farmakokinetikken af liposomalt amphotericin B er ikke tydeligt undersøgt. Baseret på de tilgængelige data kan det antages, at dosisjustering ikke er nødvendig hos patienter, der gennemgår hæmodialyse eller hæmofiltration. Hvis det er muligt, bør Amphotericin B liposomal "Tillomed" dog ikke administreres under selve proceduren.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I subkroniske toksicitetsstudier hos hunde (en måned), kaniner (en måned) og rotter (tre måneder) ved doser svarende til eller hos nogle arter lavere end de kliniske terapeutiske doser på 1 til 3 mg/kg/dag, var den liposomale amphotericin B-toksicitet rettet mod lever og nyrer – som begge også er målorganer for amphotericin B-toksicitet.

Liposomalt amphotericin B har vist sig at være ikke-mutagent i bakterie- og pattedyrssystemer.

Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med liposomalt amphotericin B.

Der blev ikke observeret nogen bivirkninger på reproduktionsevnen hos han- eller hunrotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hydrogeneret sojaphosphatidylcholin

Cholesterol

Distearoylphosphatidylglycerol

All-*rac‑*α‑Tocopherol

Saccharose

Dinatriumsuccinathexahydrat

Natriumhydroxid (E524) (til pH-justering)

Saltsyre, koncentreret (37 %) (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Amphotericin B liposomal "Tillomed" er uforligelig med saltvandsopløsninger og må ikke blandes med andre lægemidler eller elektrolytter.

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år

Opbevaringstid efter rekonstitution/fortynding

Da Amphotericin B liposomal "Tillomed" ikke indeholder noget bakteriostatisk middel, bør det rekonstituerede eller fortyndede lægemiddel ud fra et mikrobiologisk synspunkt straks anvendes.

Opbevaringstider under brug og opbevaringsbetingelser før administration er brugerens ansvar og vil normalt ikke være længere end 24 timer ved 2‑8 °C, medmindre rekonstitutionen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold.

Der er imidlertid påvist følgende kemiske og fysiske stabilitetsdata under brug for Amphotericin B liposomal "Tillomed":

*Opbevaringstid efter rekonstitution*

Hætteglas af glas i 48 timer ved 25 ± 2 °C udsat for lyset i omgivelserne.

Hætteglas og polypropylensprøjter i op til 7 dage ved 2‑8 °C.

Må ikke nedfryses.

Delvist brugte hætteglas MÅ IKKE OPBEVARES til fremtidig patientbrug.

*Opbevaringstid efter fortynding med glucose-injektionsvæske, opløsning*

PVC-infusionspose: 25 ± 2 °C eller 2‑8 °C. Må ikke nedfryses.

Se nedenstående tabel for anbefalinger:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Fortyndingsmidler** | **Koncentration** | **Koncentration af Amphotericin B mg/ml** | **Maksimal opbevaringstid ved 2‑8 °C** | **Maksimal opbevaringstid ved 25 ± 2 °C** |
| Glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning | 1:2 | 2,0 | 7 dage | 72 timer |
| 1:8 | 0,5 | 7 dage | 72 timer |
| 01:20 | 0,2 | 4 dage | 24 timer |
| Glucose 100 mg/ml (10 %) infusionsvæske, opløsning | 1:2 | 2,0 | 48 timer | 72 timer |
| Glucose 200 mg/ml (20 %) infusionsvæske, opløsning | 1:2 | 2,0 | 48 timer | 72 timer |

Infusionsposer af polyolefin: 25 ± 2 °C eller 2‑8 °C. Må ikke nedfryses.

Se nedenstående tabel for anbefalinger:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Fortyndingsmidler** | **Koncentration** | **Koncentration af Amphotericin B mg/ml** | **Maksimal opbevaringstid ved 2‑8 °C** | **Maksimal opbevaringstid ved 25 ± 2 °C** |
| Glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning | 1:2 | 2,0 | 7 dage | 24 timer |
| 1:8 | 0,5 | 7 dage | 24 timer |
| 01:20 | 0,2 | 7 dage | 24 timer |
| Glucose 100 mg/ml (10 %) infusionsvæske, opløsning | 1:2 | 2,0 | 48 timer |  |
| 01:20 | 0,2 | 48 timer |  |
| Glucose 200 mg/ml (20 %) infusionsvæske, opløsning | 1:2 | 2,0 | 48 timer |  |

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Amphotericin B liposomalt "Tillomed" leveres i 20 ml sterile, klare hætteglas af type I-glas. Lukningen består af en mørkegrå omniflex 3G-prop belagt med brombutylgummi og en aluminiumsring, flip-off-forsegling monteret med et aftageligt plasticlåg i blå farve, ikke præget. Engangshætteglas fås i æsker med 5 mikron filtre.

Pakningsstørrelser:

1 hætteglas med 1 filter og 10 hætteglas med 10 filtre.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

**Læs hele dette punkt omhyggeligt, før forberedelsen startes.**

*På grund af unikke farmakokinetiske egenskaber er præparatet ikke ækvivalent med non-liposomale formuleringer af amphotericin B.*

Der skal udvises forsigtighed for at undgå at blande disse præparater, da deres doseringer varierer

**Amphotericin B liposomal "Tillomed" skal rekonstitueres med sterilt vand til injektionsvæsker (uden antibakterielle midler) og fortyndes i glucose 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) eller 200 mg/ml (20 %) infusionsvæske, opløsning.**

Amphotericin B liposomal "Tillomed" er ikke kompatibel med natriumchloridopløsning. Må aldrig opløses eller fortyndes med natriumchloridopløsning eller administreres gennem en intravenøs slange, der tidligere er anvendt til natriumchlorid, medmindre slangen først tidligere er skyllet med en glucose 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) eller 200 mg/ml (20 %) infusionsvæske, opløsning. Hvis dette ikke er praktisk muligt, skal Amphotericin B liposomal "Tillomed" administreres gennem en separat slange. Amphotericin B liposomal "Tillomed" må IKKE blandes med andre lægemidler eller elektrolytter. Brug aseptisk teknik under alle arbejdstrin, da hverken Amphotericin B liposomal "Tillomed" eller de specificerede opløsninger til opløsning og fortynding indeholder konserveringsmidler.

Efter rekonstitution er pH fra 5,0 til 6,0 og osmolaliteten er fra 200 mOsmol/kg til 400 mOsmol/kg.

Den brugsklare Amphotericin B liposomal "Tillomed" infusionsvæske, dispersion fremstilles som følger:

1. Injicer 12 ml sterilt vand til injektionsvæsker i hvert hætteglas med Amphotericin B liposomal "Tillomed" for at opnå en opløsning indeholdende (samlet volumen 12,5 ml) 4 mg/ml amphotericin B.
2. UMIDDELBART efter tilsætning af vand RYSTES FLASKEN/FLASKERNE KRAFTIGT I MINDST 30 SEKUNDER for at dispergere Amphotericin B liposomal "Tillomed" helt. Efter rekonstitution med vand til injektionsvæsker er koncentratet en gennemsigtig, gul dispersion. Hætteglasset skal inspiceres visuelt for partikler og omrystes, indtil fuldstændig dispersion er opnået, men ikke i mere end 120 sekunder. Dispersionen må ikke anvendes, hvis der er tegn på udfældning af partikler.
3. Beregn den mængde rekonstitueret Amphotericin B liposomal "Tillomed" (koncentration 4 mg/ml), der skal fortyndes yderligere (se tabel 4).
4. Den brugsklare infusionsvæske, dispersion opnås ved at fortynde rekonstitueret Amphotericin B liposomal "Tillomed" med 1‑19 volumener glucose 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) eller 200 mg/ml (20 %) infusionsvæske, opløsning.

Den endelige koncentration ligger derfor i det anbefalede interval på 2,0‑0,2 mg/ml amphotericin B som Amphotericin B liposomalt "Tillomed" (se tabel 4).

1. Den ønskede mængde rekonstitueret Amphotericin B liposomal "Tillomed" trækkes op i en steril sprøjte og overføres til en steril beholder med den nødvendige mængde glucose 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) eller 200 mg/ml (20 %) infusionsvæske, opløsning ved hjælp af det medfølgende 5 μm filter.

Et integreret membranfilter kan bruges til intravenøs infusion af Amphotericin B liposomal "Tillomed". Filterets gennemsnitlige porediameter skal dog være mindst 1,0 μm.

**Tabel 4: Eksempel på forberedelse af Amphotericin B liposomal "Tillomed" infusionsvæske, dispersion ved en dosis på 3 mg/kg/dag i glucose 50 mg/ml (5 %) infusionsvæske, opløsning.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Legemsvægt(kg) | Antal nødvendige hætteglas | Mængde Liposomalt amphotericin B (mg), der skal trækkes op med henblik på yderligere fortynding | Volumen af rekonstitueret liposomalt amphotericin B(ml)\* | Forbered en koncentration på 0,2 mg/ml(en fortynding på 1 til 20) | Forbered en koncentration på 2,0 mg/ml(en fortynding på 1 til 2) |
|  |  |  |  | Påkrævet volumen: 50 mg/ml (5 %) glucose(ml) | Samlet volumen (ml,Liposomalt amphotericin B plus 50 mg/ml (5 %) glucose) | Påkrævet volumen: 50 mg/ml (5 %) glucose(ml) | Samlet volumen (ml,Liposomalt amphotericin B plus 50 mg/ml (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 |

\* Hvert hætteglas med Amphotericin B liposomal "Tillomed" (50 mg) rekonstitueres med 12 ml vand til injektionsvæsker for at give en koncentration på 4 mg/ml amphotericin B.

Lægemidlet er ***kun til engangsbrug***, og ***ubrugt opløsning skal bortskaffes***. Opbevar ikke åbnede hætteglas til fremtidig brug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Tillomed Malta Limited

Tower Business Centre 2nd floor

Tower Street, SWATAR

Birkirkara, BKR4013

Malta

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69692

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

26. maj 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-