

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Amphotericin B liposomal Tillomed 50 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, dispersion

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 50 mg amfotericin B i liposomer. Efter beredning innehåller 1 ml koncentrat 4 mg amfotericin B.

#### Hjälpämnen med känd effekt:

En injektionsflaska innehåller 213 mg hydrogenerat sojabönsfosfatidylkolin och 900 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, dispersion.

Gult, sterilt, frystorkat pulver.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Amphotericin B liposomal Tillomed är avsett för vuxna och pediatrika patienter från 1 månads ålder för:

- behandling av svåra systemiska eller djupa mykoser
- empirisk behandling av misstänkta svampinfektioner hos patienter med febril neutropeni.

Amphotericin B liposomal Tillomed kan användas som en sekundär behandling för visceral leishmaniasis (*Leishmania donovani*) hos patienter med normalt immunförsvar och patienter med nedsatt immunförsvar (t.ex. personer med hiv) (se avsnitt 4.4). Återfall måste förväntas hos patienter med nedsatt immunförsvar. Det saknas erfarenhet av att förebygga återfall.

Nationella och internationella rekommendationer för lämplig användning av antiinfektiva medel ska beaktas.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

Behandlingen ska sättas in av en läkare med erfarenhet av invasiva svampinfektioner.

Icke-ekvivalens bland amfotericinprodukter:

Olika amfotericinprodukter (natriumdeoxicholat, liposomalt, lipidkomplex) är inte likvärdiga vad gäller farmakodynamik, farmakokinetik och dosering. Vid byte mellan dem måste därför hänsyn tas till dessa skillnader. Både varumärkesnamn, generiskt namn och dos ska bekräftas innan administrering.

## *Vuxna patienter*

### Behandling av mykoser:

Dos och behandlingslängd måste anpassas till den enskilda patientens specifika behov. Behandlingen påbörjas vanligtvis med 3 mg liposomal amfotericin B per kg kroppsvikt per dag. Vid behandling av aspergillos kan dosen gradvis ökas till 5 mg/kg/dag.

### Mukormykos:

Vid behandling av mukormykos är den rekommenderade dosen 5 till 10 mg/kg/dag. Undvik långsam dosökning. Vid CNS-engagemang ska högdosbehandling med 10 mg/kg/dag övervägas. Den behandlingslängd som krävs vid mukormykos ska individanpassas efter sjukdomens omfattning, möjligheten till fullständig kirurgisk behandling, graden av immunsuppression och bedömningar av kliniskt behandlingssvar.

Empirisk behandling av patienter med febril neutropeni:

För empirisk behandling av patienter med febril neutropeni med misstänkt svampinfektion rekommenderas 3 mg/kg/dag.

### Visceral leishmanios:

Följ nationella och internationella behandlingsrekommendationer. Vanlig dos är 3 till 5 mg/kg/dag med varierande behandlingsintervall. Behandlingslängden är 10 till 38 dagar beroende på behandlingsregim och samtidig hiv-infektion.

### Särskilda populationer

#### *Äldre patienter:*

Ingen dosjustering krävs.

#### *Nedsatt njurfunktion:*

Liposomalt amfotericin B har administrerats i kliniska prövningar till patienter med nedsatt njurfunktion i doser från 1 till 5 mg/kg/dag utan att dosen eller dosintervallet behövde justeras (se avsnitt 4.4). Administrering under hemodialys eller hemofiltration bör undvikas (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion:*

Det finns inga data som kan användas till dosrekommendationer för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

#### *Pediatrisk population:*

Säkerhet och effekt för liposomalt amfotericin B för barn under 1 månads ålder har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

### Administreringssätt

Efter beredning och spädning ges Amphotericin B liposomal Tillomed som intravenös infusion i 30–60 minuter. Lägre infusionshastigheter (under en 2-timmarsperiod), särskilt vid högre dagsdoser, kan övervägas för att minska risken för infusionsreaktioner (se avsnitt 4.4). Den rekommenderade koncentrationen för intravenös infusion är 0,2–2 mg/ml amfotericin B i form av Amphotericin B liposomal Tillomed. Amfotericin B i form av liposomalt amfotericin B har administrerats i kumulativa doser på 16,8 g under en period på 3 månader utan att orsaka några toxicitetsreaktioner.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, soja, jordnötter eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### *Anafylaxi och icke-allergiska anafylaktiska reaktioner*

Anafylaktiska och icke-allergiska anafylaktiska reaktioner har rapporterats i samband med liposomalt amfotericin B. I händelse av en allvarlig anafylaktisk reaktion måste infusionen avbrytas omedelbart och patienten får inte motta ytterligare infusioner med Amphotericin B liposomal Tillomed.

#### *Infusionsreaktioner*

Andra allvarliga infusionsreaktioner kan uppstå vid administrering av läkemedel som innehåller amfotericin B, inklusive Amphotericin B liposomal Tillomed (se avsnitt 4.8). Infusionsreaktioner är vanligtvis inte allvarliga, men lämpliga åtgärder för att undvika eller behandla sådana reaktioner ska vidtas för patienter som behandlas med Amphotericin B liposomal Tillomed. Låga infusionshastigheter (i 2 timmar) och rutinmässig administrering av difenhydramin, paracetamol, petidin och/eller hydrokortison har visats effektiva för prevention och behandling.

#### *Njurtoxicitet*

Liposomalt amfotericin B har visats vara betydligt mindre toxiskt än konventionellt amfotericin B, i synnerhet vad gäller njurtoxicitet. Dock kan biverkningar, inklusive på njurarna, ändå förekomma.

I studier som jämförde liposomalt amfotericin B 3 mg/kg dagligen med högre doser (5, 6 eller 10 mg/kg dagligen) observerades att förekomsten av ökat kreatinin i serum, hypokalemi och hypomagnesemi var märkbart högre i grupperna som fick högre doser.

Regelbunden mätning av serumelektrolyter, i synnerhet kalium och magnesium, samt njur-, lever- och blodbildningsfunktion bör utföras. På grund av risken för hypokalemi kan ett lämpligt kaliumtillskott behövas under administreringen av liposomalt amfotericin B. Om en kliniskt signifikant nedsättning av njurfunktionen eller förvärring av andra parametrar uppstår bör man överväga att minska dosen, avbryta behandlingen tillfälligt eller avsluta behandlingen helt. Fall av hyperkalemi (varav vissa lett till hjärtarytmier och hjärtstillestånd) har rapporterats. De flesta uppstod hos patienter med nedsatt njurfunktion, och vissa fall uppstod efter kaliumtillskott hos patienter med tidigare hypokalemi. Därför bör njurfunktion testas och kalium mätas innan och efter behandlingen. Detta är särskilt viktigt hos patienter med underliggande njursjukdom, de som redan har haft njursvikt, eller hos patienter som får samtidigt nefrotoxiska läkemedel (se avsnitt 4.5).

#### *Lungtoxicitet*

Akut lungtoxicitet har rapporterats hos patienter som fått konventionellt amfotericin B (som natriumdeoxicholatkomplex) under eller en kort tid efter en leukocytransfusion. Det rekommenderas därför att fördröja infusioner så länge som möjligt efter denna åtgärd och att kontinuerligt övervaka patientens lungfunktion.

#### *Visceral leishmaniasis*

Eftersom det finns mycket begränsade data om användningen av amfotericin B vid visceral leishmaniasis från kliniska studier rekommenderas för närvarande detta läkemedel endast som sekundär behandling.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per injektionsflaska/dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## Pediatriisk population

På grund av bristen på data om säkerhet och effekt rekommenderas inte amfotericin B till barn under en månads ålder.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts med liposomalt amfotericin B. Det är dock känt att följande läkemedel interagerar med amfotericin B och troligtvis även gör det med liposomalt amfotericin B.

**Nefrotoxiska läkemedel:** Samtidig administrering av liposomalt amfotericin B med andra nefrotoxiska medel (t.ex. ciklosporin, aminoglykosider och pentamidin) kan förstärka potentialen till läkemedelsinducerad nefrotoxicitet hos vissa patienter. Dock har nefrotoxiska effekter förknippade med samtidig administrering av ciklosporin och/eller aminoglykosider med liposomalt amfotericin B observerats mycket mer sällan än vid samtidig administrering med konventionellt amfotericin B. Regelbunden kontroll av njurfunktionen rekommenderas för patienter som får liposomalt amfotericin B samtidigt med andra nefrotoxiska läkemedel.

**Kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) och diuretika:** Samtidig användning av kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) och diuretika (loopdiuretika och tiaziddiuretika) kan förvärra hypokalemi.

**Digitalisglykosider:** Hypokalemi inducerad av liposomalt amfotericin B kan förvärra digitalistoxicitet.

**Muskelavslappnande medel:** Hypokalemi inducerad av liposomalt amfotericin B kan förstärka den kurareliknande effekten av skelettmuskelavslappnande medel (t.ex. tubokurarin).

**Antimykotika:** Samtidig administrering av flucytosin kan öka flucytosintoxicitet, eftersom upptaget i cellerna kan öka och/eller njurutsöndringen kan minska.

**Cellgifter:** Samtidig användning av cellgifter kan öka potentialen till nefrotoxicitet, bronkospasm och hypotoni. Cellgifter bör användas med försiktighet.

**Leukocytttransfusioner:** Akut lungtoxicitet har rapporterats hos patienter som fått konventionellt amfotericin B (som natriumdeoxicholatkomplex) under eller en kort tid efter en leukocytttransfusion. Det rekommenderas därför att fördröja infusioner så länge som möjligt efter denna åtgärd och att kontinuerligt övervaka patientens lungfunktion.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Teratogenicitetsstudier på råtta och kanin indikerar att liposomalt amfotericin B inte har någon teratogen potential i dessa arter (se avsnitt 5.3).

Säkerheten för liposomalt amfotericin B hos gravida kvinnor har inte fastställts. Liposomalt amfotericin B ska endast användas under graviditet om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken för modern och fostret.

Systemiska svampinfektioner har behandlats framgångsrikt med konventionellt amfotericin B utan uppenbara effekter på fostret, men antalet fall som rapporterats är inte tillräckligt stort för att slutsatser ska kunna dras om säkerheten för liposomalt amfotericin B under graviditet.

## Amning

Det är okänt om amfotericin B utsöndras i bröstmjölk. Beslutet om man ska amma under behandling med liposomalt amfotericin B ska ta hänsyn till den potentiella risken för barnet, fördelen med amning för barnet och nyttan med behandling med Amphotericin B liposomal Tillomed för modern.

## Fertilitet

Inga negativa effekter på reproduktionen hos han- eller honrättor observerades (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har genomförts på effekten av liposomalt amfotericin B på förmågan att köra bil och använda maskiner. Vissa av biverkningarna av liposomalt amfotericin B som anges nedan kan eventuellt påverka förmågan att köra bil och använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

Feber och frossa är mycket vanliga infusionsreaktioner som förväntas med administrering av liposomalt amfotericin B.

Mindre vanliga infusionsreaktioner inkluderar ett eller flera av följande symtom: tryck över bröstet eller bröstsmärta, andnöd, bronkospasm, hudrodnad, takykardi, hypotoni och muskuloskeletal smärta (beskriven som artralgi, ryggsmärta eller skelettsmärta). Dessa biverkningar går fort över efter att infusionen avbrutits och det är möjligt att de inte återuppstår vid påföljande doser, eller uteblir om infusionen ges långsammare (i 2 timmar). Infusionsreaktioner kan förebyggas med förmedicinering. Dock kan allvarliga infusionsreaktioner kräva att behandling med amfotericin B sätts ut permanent (se avsnitt 4.4).

I två dubbelblinda jämförande studier var förekomsten av infusionsreaktioner hos patienter som behandlades med liposomalt amfotericin B betydligt lägre än hos patienter som fick konventionellt amfotericin B eller amfotericin B-lipidkomplex.

Poolade studiedata från randomiserade och kontrollerade kliniska prövningar med över 1 000 patienter där liposomalt amfotericin B jämfördes med konventionellt amfotericin B visade att biverkningar var betydligt mindre allvarliga och betydligt mindre vanliga hos patienter som behandlades med liposomalt amfotericin B än hos patienter som fick konventionellt amfotericin B.

Konventionellt amfotericin B är nefrotoxiskt i någon grad hos de flesta patienter som får läkemedlet intravenöst. I två dubbelblinda studier var förekomsten av nefrotoxicitet med liposomalt amfotericin B (definierat som mer än en dubbling av baslinjevärdet för serumkreatinin) ungefär hälften så stor som med konventionellt amfotericin B eller amfotericin B-lipidkomplex.

Följande biverkningar, baserade på data från kliniska prövningar och erfarenheter efter införandet på marknaden, har observerats med liposomalt amfotericin B. Frekvenserna baseras på analys av poolade data från kliniska prövningar med 688 patienter som behandlats med liposomalt amfotericin B. Frekvensen av identifierade biverkningar baserade på erfarenheter efter införandet på marknaden är okänd.

Biverkningarna klassificeras enligt organsystem (MedDRA) och frekvens. Inom varje frekvens anges biverkningarna efter svårighetsgrad i fallande ordning.

Frekvensen av biverkningar bygger på följande kategorier:

|                |                                     |
|----------------|-------------------------------------|
| Mycket vanliga | ( $\geq 1/10$ )                     |
| Vanliga        | ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )         |
| Mindre vanliga | ( $\geq 1/1\,000$ , $< 1/100$ )     |
| Sällsynta      | ( $\geq 1/10\,000$ , $< 1/1\,000$ ) |

Mycket sällsynta (< 1/10 000)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

| Organsystem                                                        | Mycket vanliga         | Vanliga                                                                      | Mindre vanliga        | Mycket sällsynta | Ingen känd frekvens                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                                     |                        |                                                                              | trombocytopeni        |                  | anemi                                                                                                       |
| <b>Immunsystemsjukdomar</b>                                        |                        |                                                                              | anafylaktoid reaktion |                  | anafylaktiska reaktioner, överkänslighet                                                                    |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                                    | hypokalemi             | hyponatremi, hypokalcemi, hypomagnesemi, hyperglykemi, hyperkalemi           |                       |                  |                                                                                                             |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>                          |                        | huvudvärk                                                                    | kramper               |                  |                                                                                                             |
| <b>Hjärtat</b>                                                     |                        | takykardi                                                                    |                       |                  | hjärtstillestånd, arytm                                                                                     |
| <b>Blodkärl</b>                                                    |                        | hypotoni, vasodilatation, hudrodnad                                          |                       |                  |                                                                                                             |
| <b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>                     |                        | andnöd                                                                       | bronkospasm           |                  |                                                                                                             |
| <b>Magtarmkanalen</b>                                              | illamående, kräkningar | lös avföring, buksmärta                                                      |                       |                  |                                                                                                             |
| <b>Lever och gallvägar</b>                                         |                        | onormala leverfunktionstester, hyperbilirubinemi, förhöjt alkaliskt fosfatas |                       |                  |                                                                                                             |
| <b>Sjukdomar i hud och subkutan vävnad</b>                         |                        | utslag                                                                       |                       |                  | angioneurotiskt ödem                                                                                        |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       |                        | ryggsmärta                                                                   |                       |                  | rabdomyolys (i samband med hypokalemi), muskuloskeletal smärta (beskrivet som artralgi eller skelettsmärta) |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                                        |                        | förhöjt kreatinin och blodurea                                               |                       |                  | renal svikt, njurinsufficiens                                                                               |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> | frossa, feber          | bröstsmärta                                                                  |                       |                  |                                                                                                             |

#### Interferens med fosfatanalyser:

Falskt förhöjda fosfatnivåer i serum kan förekomma när prover från patienter som får liposomalt amfotericin B analyseras med PHOSm-analys (t.ex. såsom används i *Synchron LX20*-apparater från Beckman Coulter).

Övergående hörselnedsättning, tinnitus, synstörningar och dubbelseende har observerats i sällsynta fall under behandling med konventionellt amfotericin B.

Efter infusioner med konventionellt amfotericin B har också följande biverkningar förekommit med okänd frekvens: förhöjt blodtryck, agranulocytos, koagulationsrubbningar, eosinofili, leukocytos, leukopeni, encefalopati, neurologiska symtom, perifer neuropati, nefrogen diabetes insipidus,

makulopapulös eruption, klåda, hudexfoliation, toxisk epidermal nekrolis, Stevens-Johnsons syndrom, ledsmärta, muskelsmärta, akut leversvikt, gulsot.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

Toxicitet från liposomalt amfotericin B på grund av akut överdos har inte fastställts, men biverkningar som är kända för att vara förknippade med normala doser av liposomalt amfotericin B (se avsnitt 4.8 Biverkningar) förväntas.

I fall av överdos måste administreringen omedelbart avbrytas. Patientens kliniska tillstånd, inklusive njur- och leverfunktion, serumelektrolyter och hematologisk status måste kontrolleras noggrant. Patienten ska behandlas enligt kliniskt behov. Hemodialys eller peritonealdialys tycks inte påverka elimineringen av liposomalt amfotericin B.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antimykotika för systemiskt bruk, antibiotika, ATC-kod: J02AA01. Amfotericin B är ett makrocycliskt polyen-antimykotiskt antibiotikum som produceras av *Streptomyces nodosus*. Liposomer är slutna, sfäriska vesiklar som formas av olika ytaktiva substanser, såsom fosfolipider. Fosfolipider bildar dubbelmembran så fort de kommer i kontakt med vattenlösningar. Amfotericin B kan på grund av sitt lipofila molekylinnehåll förvaras i liposomernas dubbla lipidmembran. Beroende på koncentrationen som uppnås i kroppsvätskorna och hur känslig svampen är verkar amfotericin B fungistatiskt eller fungicidalt.

Läkemedlet tros verka genom att binda till steroler i svampens cellmembran och därmed ändra membranets genomsläpplighet, så att olika små molekyler kan läcka genom membranet. Eftersom mammaliska celler också innehåller steroler antas det att cellskadorna som orsakas av amfotericin B hos människa och svamp bygger på liknande mekanismer.

#### Mikrobiologi:

Amfotericin B, den antimykotiska komponenten i Amphotericin B liposomal Tillomed, uppvisar *in vitro* potent aktivitet mot ett brett utbud svamparter, men inga eller minimala effekter på bakterier och virus.

Prover för svampodling och andra relevanta laboratorieanalyser (serologi, histopatologi) bör tas innan behandlingen för att identifiera sjukdomsorsakande organismer. Behandling kan inledas innan resultaten från odlingar och andra laboratorieanalyser är klara. När resultaten blir tillgängliga ska den antimykotiska behandlingen justeras efter behov.

Utvalda arters känslighet kan variera geografiskt och över tid, och regional information om känslighet är önskvärd, särskilt vid behandling av svåra infektioner. Informationen i tabell 1 och 2 är avsedd som

vägledning om sannolikheten för att en viss mikroorganism kommer att vara känslig för liposomalt amfotericin B. Som för alla antimikrobiella medel har kliniska isolat med minskad känslighet för liposomalt amfotericin B identifierats.

Känslighetstestning för jäst och sporbildande mögel utfördes enligt metoderna från Europeiska kommittén för antimikrobiell känslighetstestning (AFST-EUCAST, Lass-Flörl et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(10):3637-41). Se tabell 1 och 2 för *in vitro*-känslighetsuppgifter (MHK/MIC-90-värden).

Tabell 1. *In vitro*-känslighet för liposomalt amfotericin B hos jäst

| Art                                                      | Antal isolat | Intervall [ $\mu\text{g/ml}$ ] |
|----------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------|
| <i>Candida</i> -arter                                    |              |                                |
| <i>C. albicans</i>                                       | 59           | 0,015–0,12                     |
| <i>C. glabrata</i>                                       | 18           | 0,5–1                          |
| <i>C. parapsilosis</i>                                   | 18           | 0,5–1                          |
| <i>C. krusei</i>                                         | 19           | 0,5–2                          |
| <i>C. lusitanae</i>                                      | 9            | 0,06–0,125                     |
| <i>C. tropicalis</i>                                     | 10           | 0,25–1                         |
| <i>C. guilliermondii</i>                                 | 4            | 0,06–0,12                      |
| Övriga                                                   |              |                                |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i>                          | 3            | 0,03–0,06                      |
| <i>Cryptococcus neoformans</i><br>var. <i>neoformans</i> | 10           | 0,06–0,12                      |
| <i>Cryptococcus neoformans</i><br>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                      |

Tabell 2. *In vitro*-känslighet för liposomalt amfotericin B hos mögel

| Art                                                    | Antal isolat | Intervall [ $\mu\text{g/ml}$ ] |
|--------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------|
| <i>Aspergillus</i> -arter                              |              |                                |
| <i>A. fumigatus</i>                                    | 29           | 0,5–2                          |
| <i>A. terreus</i>                                      | 34           | 2–4                            |
| <i>A. flavus</i>                                       | 21           | 1–4                            |
| <i>A. niger</i>                                        | 13           | 1–2                            |
| <i>Zygomycetes</i>                                     |              |                                |
| <i>Rhizomucor</i> -arter                               | 17           | 0,3–0,125                      |
| <i>Absidia corymbifera</i>                             | 4            | 0,125–1                        |
| <i>Absidia</i> -arter                                  | 17           | 0,5–2                          |
| <i>Rhizopus microsporus</i><br>var. <i>oligosporus</i> | 3            | 0,03–0,25                      |
| <i>Rhizopus oryzae</i>                                 | 6            | 1–4                            |
| <i>Rhizopus</i> -arter                                 | 12           | 1–4                            |
| <i>Mucor hiemalis</i>                                  | 3            | 0,03–0,5                       |
| <i>Mucor</i> -arter                                    | 11           | 0,03–0,5                       |
| <i>Cunninghamella</i> -arter                           | 4            | 0,5–4                          |

|                                  |   |           |
|----------------------------------|---|-----------|
| Övriga                           |   |           |
| <i>Scedosporium prolificans</i>  | 2 | > 8       |
| <i>Scedosporium apiospermum</i>  | 3 | 1–2       |
| <i>Penicillium marneffeii</i>    | 2 | 0,03–0,25 |
| <i>Penicillium</i> -arter        | 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>Rhinocladiella aquaspersa</i> | 2 | 0,5–1     |

Liposomalt amfotericin B har uppvisat effekt på visceral leishmaniasis (orsakad av *Leishmania infantum* och *Leishmania donovani*) i djurstudier. Möss som infekterats med *Leishmania infantum* behandlades med 3 mg/kg liposomalt amfotericin B i 3 till 7 doser. Alla dosregimer fungerade snabbare än natriumantimonylglukonat i möss och uppvisade ingen toxicitet. Hos möss som infekterats med *Leishmania donovani* var liposomalt amfotericin B 5 gånger mer effektivt och 25 gånger mindre toxiskt än konventionellt amfotericin B.

#### Brytpunkter för känslighetstestning

Tolkningskriterierna för MIC-värden (lägsta hämmande koncentration) vid känslighetstestning har etablerats av EUCAST för amfotericin B och anges här:

[https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

#### Klinisk effekt och säkerhet

Effekten av liposomalt amfotericin B har etablerats i ett antal kliniska studier vid behandling av systemiska svampinfektioner, behandling av feber med okänd orsak hos patienter med neutropeni och behandling av visceral leishmaniasis. Dessa studier omfattar jämförande randomiserade prövningar av liposomalt amfotericin B kontra konventionellt amfotericin B vid bekräftade aspergillus- och candidainfektioner, där effekten av båda läkemedlen var jämförbar. Resultaten från en randomiserad, dubbelblind klinisk studie har visat att liposomalt amfotericin B administrerat i dosen 3 mg/kg/dag är lika effektivt som konventionellt amfotericin B hos både vuxna och pediatrika patienter med neutropen feber och misstänkt svampinfektion. Effektiviteten av liposomalt amfotericin B för behandling av visceral leishmaniasis har tydligt uppvisats i en stor population med immunkompetenta och immunsupprimerade patienter.

Infektioner med invasiv filamentbildande svamp, inklusive *Aspergillus spp.*: Effekten av liposomalt amfotericin B för primär behandling av bekräftad eller trolig infektion med invasiv filamentbildande svamp uppvisades i en storskalig, prospektiv, randomiserad multicenterstudie (AmBiLoad Study) hos immunsupprimerade, främst neutropena vuxna och barn (> 30 dagar). Patienterna observerades i 12 veckor. Standarddosering med 3 mg/kg/dag (n = 107) jämfördes med en laddningsdosregim med 10 mg/kg/dag (n = 94) under behandlingens första 14 dagar. Svarsfrekvensen i den modifierade intent-to-treat-analysuppsättningen var 50 % hos patienterna med standarddosering och 46 % med laddningsdosregimen. Skillnaderna var inte statistiskt signifikanta. Mediantid till att febern gick över var liknande för standarddosering och laddningsdosregim (6 respektive 5 dagar). Tolv veckor efter den första administreringen av liposomalt amfotericin B var överlevnadsfrekvensen 72 % med standarddosering och 59 % med laddningsdosregim, en skillnad som inte var statistiskt signifikant.

Invasiv candidainfektion: I en randomiserad, dubbelblind, multinationell icke-inferioritetsstudie med vuxna och barn var liposomalt amfotericin B (3 mg/kg/dag) som primär behandling av candidemi eller invasiv candidainfektion lika effektivt som micafungin (100 mg/dag [kroppsvikt > 40 kg] eller 2 mg/kg/dag [kroppsvikt ≤ 40 kg]). Liposomalt amfotericin B och micafungin administrerades i median 15 dagar. Svarsfrekvensen var 89,5 % (170/190) i gruppen med liposomalt amfotericin B och 89,6 % (181/202) i gruppen med micafungin (per analysuppsättning i protokollet) (Kuse et al., Lancet

2007; 369:1519-27). Den pediatrika delstudien, som inkluderade patienterna från födseln, inklusive prematura barn, uppvisade en numeriskt högre svarsfrekvens hos patienter i alla åldersgrupper som behandlades med liposomalt amfotericin B förutom prematura barn. Svarsfrekvensen var 88,1 % (37/42) för liposomalt amfotericin B och 85,4 % (35/41) för micafungin (per analysuppsättning i protokollet) (Queiroz-Zelles et al., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9): 1-7)

Invasiv mukormykos (zygomykos): Det finns inga storskaliga, randomiserade kliniska studier inom området mukormykos. I en retrospektiv studie som omfattade 15 år ingick 59 hematologiska patienter med bekräftad eller misstänkt mukormykos (zygomykos). Behandlingen lyckades hos 18 patienter (37 %): Nio av 39 patienter som fick konventionellt amfotericin B (23 %) och 7 av 12 patienter som fick liposomalt amfotericin B (58 %) svarade på behandlingen (Pagano et al., Haematologica. 2004;89(2):207-14). ECMM:s (European Confederation of Medical Mycology) arbetsgrupp för zygomykos har prospektivt samlat in fall från patienter med zygomykos. Etthundratrettio patienter fick liposomalt amfotericin B antingen ensamt eller i kombination som första linjens behandling. Hos patienter som fick liposomalt amfotericin B som enda antimykotikum och botades var medianlängden på behandlingen 55 dagar (intervall 14–169 dagar) och mediandosen per dag 5 mg/kg (intervall 3–10 mg/kg). Överlevnadsfrekvensen var 68 % (Skiada et al; Clin Microbiol Infect 2011; 17 (12): 1859-67).

I en pilotstudie som omfattade 20 patienter jämfördes liposomalt amfotericin B (doser  $\geq 5$  mg/kg) ensamt med liposomalt amfotericin B plus deferasirox. Den övergripande framgångsfrekvensen (överlevnad, kliniskt stabil, radiologisk förbättring) var 67 % (6 av 9 patienter) efter 30 dagar och 56 % (5 av 9 patienter) efter 90 dagar i gruppen som fick liposomalt amfotericin B ensamt, jämfört med 18 % (2 av 11 patienter) efter 30 och 90 dagar med liposomalt amfotericin B plus deferasirox (Spellberg et al; j antimicrob chemother 2012; 67: 715-22).

I en prospektiv pilotstudie av liposomalt amfotericin B i högdos (10 mg/kg/dag) för initial behandling av mukormykos var medianlängden på behandlingen av patienter som fick 10 mg/kg/dag 13,5 dagar (intervall 0–28 dagar). Primärt effektmått var lyckad behandling vecka 4 eller i slutet av behandlingen (om tidigare). Tolv (36 %) av 33 bedömningsbara patienter svarade (18 % fullständig remission [Cr; Complete Response], 18 % partiell remission [Pr; partial response]). Svarsfrekvensen ökade till 45 % vecka 12. Överlevnadsfrekvensen var 62% vecka 12 och 47 % vecka 24 (Lanternier et al; j Antimicrob Chemother 2015; 70 (11): 3116-23).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Den farmakokinetiska profilen för liposomalt amfotericin B, baserat på totala plasmakoncentrationer av amfotericin B, fastställdes hos onkologipatienter med febril neutropeni och hos benmärgrtransplanterade patienter som alla fick 1 timmes infusioner med 1–7,5 mg/kg/dag av liposomalt amfotericin B i 3 till 20 dagar. Den farmakokinetiska profilen för liposomalt amfotericin B skiljer sig betydligt från vad som rapporterats i litteraturen för dosformer för konventionellt amfotericin B. Både plasmakoncentrationen ( $C_{max}$ ) och exponeringen ( $AUC_{0-24}$ ) var högre efter administrering av liposomalt amfotericin B än efter administrering av konventionellt amfotericin B. De farmakokinetiska parametrarna för liposomalt amfotericin B efter administrering av den första och sista dosen (genomsnitt  $\pm$  standardavvikelse) låg inom följande intervall:

|                             |                                                                                                    |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $C_{max}$                   | 7,3 $\mu\text{g/ml}$ ( $\pm 3,8$ ) till 83,7 $\mu\text{g/ml}$ ( $\pm 43,0$ )                       |
| Halveringstid ( $T_{1/2}$ ) | 6,3 h ( $\pm 2,0$ ) till 10,7 h ( $\pm 6,4$ )                                                      |
| $AUC_{0-24}$                | 27 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ( $\pm 14$ ) till 555 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ ( $\pm 311$ ) |
| Clearance (Cl)              | 11 ml/h/kg ( $\pm 6$ ) till 51 ml/h/kg ( $\pm 44$ )                                                |
| Distributionsvolum          | 0,10 l/kg ( $\pm 0,07$ ) till 0,44 l/kg ( $\pm 0,27$ )                                             |

Minsta och högsta farmakokinetiska värden har inte nödvändigtvis fastställts i relation till respektive minsta och högsta dos. Efter administrering av liposomalt amfotericin B uppnåddes jämvikt (steady-state) snabbt (vanligtvis efter 4 dagars behandling).

Farmakokinetiken för liposomalt amfotericin B efter administrering av den första dosen är inte linjär, vilket innebär att serumkoncentrationerna av liposomalt amfotericin B är oproportionella till den

ökade dosen. Detta oproportionella dos-respons-förhållande tros bero på att clearance av liposomalt amfotericin B via retikuloendoteliala celler mätts. Det förekom ingen betydande ansamling av läkemedlet i plasma efter upprepad administrering av 1 till 7,5 mg/kg/dag. Distributionsvolymen dag 1 och vid steady-state tyder på att liposomalt amfotericin B distribueras till vävnaderna i hög grad. Den terminala halveringstiden ( $t_{1/2\beta}$ ) för liposomalt amfotericin B efter upprepad dosering var cirka 7 timmar. Värdena uppmättes inom ett intervall på sex till tio timmar. Utsöndring av liposomalt amfotericin B har inte studerats. De metaboliska vägarna för amfotericin B och liposomalt amfotericin B är okända.

Baserat på liposomernas storlek antas det att liposomalt amfotericin B inte genomgår glomerulär filtrering och inte heller utsöndras via njurarna. På så sätt undviks interaktion mellan amfotericin B och cellerna i distala tubuli och risken för nefrotoxicitet som ses med konventionella dosformer av amfotericin B minskar.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för liposomalt amfotericin B har inte studerats specifikt. Baserat på tillgängliga data kan det antas att ingen dosjustering krävs för patienter som genomgår hemodialys eller hemofiltration. Om möjligt ska dock Amphotericin B liposomal Tillomed inte administreras under själva dialysen eller filtrationen.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

I subkroniska toxicitetsstudier på hund (en månad), kanin (en månad) och råttor (tre månader) vid doser motsvarande eller, i vissa arter, lägre än de kliniskt terapeutiska doserna på 1 till 3 mg/kg/dag, riktades toxiciteten från liposomalt amfotericin B mot levern och njurarna – båda organ är också målorgan för toxicitet från amfotericin B.

Liposomalt amfotericin B har visats inte vara mutagen i bakteriella och mammaliska system.

Inga karcinogenitetsstudier har utförts med liposomalt amfotericin B.

Inga negativa effekter på reproduktionen hos han- eller honrättor observerades.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Sojabönsfosfatidylkolin, hydrogenerad Kolesterol  
Distearoylfosfatidylglycerol  
All-*rac*- $\alpha$ -tokoferol  
Sackaros  
Dinatriumsuccinat hexahydrat  
Natriumhydroxid (E524) (för pH-justering)  
Saltsyra, koncentrerad (37 %) (för pH-justering)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Amphotericin B liposomal Tillomed är inkompatibelt med koksaltlösningar och får inte blandas med andra läkemedel eller elektrolyter.

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år

### Hållbarhet efter beredning/spädning

Eftersom Amphotericin B liposomal Tillomed inte innehåller något bakteriostatiskt medel bör beredd eller spädd produkt ur mikrobiologisk synpunkt användas omedelbart.

Förvaringstiden och förhållandena före användning är användarens ansvar och ska vanligtvis inte vara längre än 24 timmar vid 2 till 8 °C, såvida inte beredning har ägt rum under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Följande uppgifter om kemisk och fysisk stabilitet för Amphotericin B liposomal Tillomed under användning har dock demonstrerats:

#### *Hållbarhet efter beredning*

Glasinjektionsflaskor i 48 timmar vid  $25 \pm 2$  °C vid exponering för normal inomhusbelysning.

Glasinjektionsflaskor och polypropensprutor upp till 7 dagar vid 2–8 °C.

Får ej frysas.

FÖRVARA EJ delvis använda injektionsflaskor för framtida patientbruk.

#### *Hållbarhet efter spädning med glukoslösning för injektion*

Infusionspåse i PVC:  $25 \pm 2$  °C eller 2–8 °C. Får ej frysas.

Se tabellen nedan för rekommendationer:

| Spädningsvätska                                  | Koncentration | Koncentration av amfotericin B mg/ml | Maximal förvaringstid vid 2–8 °C | Maximal förvaringstid vid $25 \pm 2$ °C |
|--------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|
| Glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning   | 1:2           | 2,0                                  | 7 dagar                          | 72 timmar                               |
|                                                  | 1:8           | 0,5                                  | 7 dagar                          | 72 timmar                               |
|                                                  | 1:20          | 0,2                                  | 4 dagar                          | 24 timmar                               |
| Glukos 100 mg/ml (10 %) infusionsvätska, lösning | 1:2           | 2,0                                  | 48 timmar                        | 72 timmar                               |
| Glukos 200 mg/ml (20 %) infusionsvätska, lösning | 1:2           | 2,0                                  | 48 timmar                        | 72 timmar                               |

Infusionspåsar i polyolefin:  $25 \pm 2$  °C eller 2–8 °C. Får ej frysas.

Se tabellen nedan för rekommendationer:

| Spädningsvätska                                  | Koncentration | Koncentration av amfotericin B mg/ml | Maximal förvaringstid vid 2–8 °C | Maximal förvaringstid vid $25 \pm 2$ °C |
|--------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|
| Glukos 50 mg/ml (5 %) infusionsvätska, lösning   | 1:2           | 2,0                                  | 7 dagar                          | 24 timmar                               |
|                                                  | 1:8           | 0,5                                  | 7 dagar                          | 24 timmar                               |
|                                                  | 1:20          | 0,2                                  | 7 dagar                          | 24 timmar                               |
| Glukos 100 mg/ml (10 %) infusionsvätska, lösning | 1:2           | 2,0                                  | 48 timmar                        |                                         |
|                                                  | 1:20          | 0,2                                  | 48 timmar                        |                                         |
| Glukos 200 mg/ml (20 %) infusionsvätska, lösning | 1:2           | 2,0                                  | 48 timmar                        |                                         |

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Anvisningar om förvaring av läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Amphotericin B liposomal Tillomed finns i sterila, genomskinliga injektionsflaskor av typ 1-glas om 20 ml. Förslutningen består av en mörkgrå bromobutylgummipropp belagd med OmniFlex 3G och en snäppförsegling av aluminium med en avtagbar blå plastkork utan prägling. Engångsflaskorna finns tillgängliga i kartonger med 5-mikronfilter.

### Förpackningsstorlekar:

1 injektionsflaska med 1 filter och 10 injektionsflaskor med 10 filter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

**Läs hela detta avsnitt noga innan du påbörjar beredningen.**

*På grund av produktens unika farmakokinetiska egenskaper motsvarar den inte icke-liposomala former av amfotericin B.*

Var noga med att inte blanda ihop dessa produkter eftersom deras dosering varierar.

**Amphotericin B liposomal Tillomed måste beredas med sterilt vatten för injektioner (utan antibakteriella medel) och spädas endast i glukoslösning 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) eller 200 mg/ml (20 %) för infusion.**

Amphotericin B liposomal Tillomed är inte kompatibelt med natriumkloridlösning; läkemedlet får aldrig lösas eller spädas med natriumkloridlösning eller administreras genom en intravenös slang som tidigare använts för natriumklorid, om slangen inte har sköljts igenom med glukoslösning 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) eller 200 mg/ml (20 %) för infusion. Om detta inte är möjligt ska Amphotericin B liposomal Tillomed administreras via en separat slang. Amphotericin B liposomal Tillomed får INTE blandas med några andra läkemedel eller elektrolyter. Använd aseptisk teknik under alla arbetssteg, eftersom varken Amphotericin B liposomal Tillomed eller de angivna lösnings- och spädningsvätskorna innehåller konserveringsmedel.

Efter beredning är pH mellan 5,0 och 6,0 och osmolalitet mellan 200 och 400 mOsm/kg.

Bruksfärdig Amphotericin B liposomal Tillomed dispersion för infusion bereds så här:

1. Injicera 12 ml sterilt vatten för injektioner i varje injektionsflaska med Amphotericin B liposomal Tillomed för att få en lösning innehållande (total volym 12,5 ml) 4 mg/ml amfotericin B.
2. OMEDELBART efter att vattnet har tillsatts, SKAKA FLASKAN(FLASKORNA) KRAFTIGT I MINST 30 SEKUNDER för att fullständigt dispergera Amphotericin B liposomal Tillomed. Efter beredning med vatten för injektioner är koncentratet en genomskinlig, gul dispersion. Granska injektionsflaskan visuellt för att upptäcka partiklar och skaka tills innehållet är helt dispergerat, men inte längre än 120 sekunder. Dispersionen ska inte användas om det syns tecken på utfällning av partiklar.
3. Beräkna mängden berett Amphotericin B liposomal Tillomed (koncentration 4 mg/ml) som behövs till ytterligare spädning (se tabell 4).

4. Den bruksfärdiga dispersionen för infusion fås genom att späda berett Amphotericin B liposomal Tillomed med 1–19 volymer glukoslösning 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) eller 200 mg/ml (20 %) för infusion.

Den slutliga koncentrationen ligger därför inom det rekommenderade intervallet 2,0–0,2 mg/ml amfotericin B i form av Amphotericin B liposomal Tillomed (se tabell 4).

5. Dra upp önskad volym av berett Amphotericin B liposomal Tillomed i en steril spruta och överför till en steril behållare med den volym av glukoslösning 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) eller 200 mg/ml (20 %) för infusion som behövs med användning av det medföljande 5 µm-filtret.

Ett integrerat membranfilter kan användas för intravenös infusion av Amphotericin B liposomal Tillomed. Men filtrets genomsnittliga pordiameter bör vara minst 1,0 µm.

**Tabell 4: Exempel på beredning av Amphotericin B liposomal Tillomed dispersion för infusion i dosen 3 mg/kg/dag i glukoslösning 50 mg/ml (5 %) för infusion.**

| Kroppsvikt (kg) | Antal injektionsflaskor som behövs | Mängd liposomalt amfotericin B (mg) som ska dras upp för vidare spädning | Volym av berett liposomalt amfotericin B (ml)* | Bereda en 0,2 mg/ml koncentration (1:20 spädning) |                                                                       | Bereda en 2,0 mg/ml koncentration (1:2 spädning) |                                                                       |
|-----------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                 |                                    |                                                                          |                                                | Volym som behövs av 50 mg/ml (5 %) glukos (ml)    | Total volym (ml; liposomalt amfotericin B plus 50 mg/ml (5 %) glukos) | Volym som behövs av 50 mg/ml (5 %) glukos (ml)   | Total volym (ml; liposomalt amfotericin B plus 50 mg/ml (5 %) glukos) |
| 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                                                                 |

\* Varje injektionsflaska med Amphotericin B liposomal Tillomed (50 mg) bereds med 12 ml vatten för injektioner för att få en koncentration på 4 mg/ml amfotericin B.

Läkemedlet är **endast avsedd för engångsbruk** och **oanvänd lösning ska kasseras**. Spara inte delvis använda injektionsflaskor för framtida bruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## 7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tillomed Malta Limited  
Tower Business Centre 2nd floor,  
Tower Street, SWATAR  
Birkirkara, BKR4013, Malta

## 8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64858

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2025-05-19

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-05-19