

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Amfotericin B liposomski Tillomed 50 mg prašak za koncentrat za disperziju za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka bočica sadrži 50 mg amfotericina B u liposomima. Nakon rekonstitucije, 1 ml koncentrata sadrži 4 mg amfotericina B.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Svaka bočica sadrži 213 mg hidrogeniranog sojinog fosfatidilkolina i 900 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

prašak za koncentrat za disperziju za infuziju

žuti, sterilni liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Amfotericin B liposomski Tillomed indiciran je u odraslih i pedijatrijskih bolesnika u dobi od 1 mjesec i starijih za:

- Liječenje teških sustavnih ili dubokih mikoza
- Empirijsko liječenje sumnje na gljivične infekcije u bolesnika s febrilnom neutropenijom.

Amfotericin B liposomski Tillomed može se koristiti kao sekundarna terapija za visceralnu lišmaniozu (*Leishmania donovani*) u imunokompetentnih bolesnika i bolesnika s kompromitiranim imunološkim sustavom (npr. osobe koje žive s HIV-om) (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s oslabljenim imunološkim sustavom mogu se očekivati recidivi. Nema iskustva kod primjene ovog lijeka u prevenciji recidiva.

Potrebno je uzeti u obzir nacionalne i međunarodne preporuke za odgovarajuću uporabu antiinfektivnih tvari.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Terapiju treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju invazivnih gljivičnih bolesti.

Neekvivalentnost proizvoda amfotericina:

Različiti proizvodi amfotericina (natrijev deoksikolat, liposomski, lipidni kompleks) nisu ekvivalentni u pogledu farmakodinamike, farmakokinetike i doziranja. Stoga ih se ne bi trebalo koristiti naizmjenično bez uvažavanja ovih razlika. I trgovačko ime, uobičajeno ime i dozu treba provjeriti prije primjene.

Odrasli bolesnici

Liječenje mikoza:

Doza i trajanje liječenja moraju biti prilagođeni specifičnim potrebama svakog bolesnika. Liječenje se obično započinje s 3 mg liposomskog amfotericina B po kg tjelesne težine na dan. Za liječenje infekcija izazvanih *Aspergillusom*, doza se može postupno povećati na 5 mg/kg/dan.

Mukormikoza:

Preporučena doza u liječenju mukormikoze je 5 do 10 mg/kg/dan.

Izbjegavajte sporo povećanje doze. U slučaju zahvaćenosti središnjeg živčanog sustava, treba razmotriti liječenje visokim dozama od 10 mg/kg/dan. Potrebnu duljinu liječenja mukormikoze treba individualizirati prema stupnju bolesti, izvedivosti potpunog kirurškog liječenja, težini imunokompromitacije i procjeni kliničkog odgovora.

Empirijsko liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom:

Za empirijsko liječenje bolesnika s febrilnom neutropenijom sa sumnjom na gljivičnu infekciju preporučuje se doza od 3 mg/kg/dan.

Visceralna lišmanijaza:

Treba se pridržavati nacionalnih i međunarodnih preporuka za liječenje. Uobičajena doza je 3 do 5 mg/kg/dan s različitim intervalima liječenja. Trajanje liječenja je 10 do 38 dana, ovisno o režimu liječenja i koinfekciji HIV-om.

Posebne populacije

Stariji bolesnici:

Prilagodba doze nije potrebna.

Oštećenje bubrega:

Liposomski amfotericin B je primjenjivan u kliničkim ispitivanjima u bolesnika s oštećenjem bubrega u dozama u rasponu od 1 do 5 mg/kg/dan bez potrebe za prilagodbom doze ili intervala doziranja (vidjeti dio 4.4). Primjenu tijekom postupaka hemodijalize ili hemofiltracije treba izbjegavati (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetre:

Nema dostupnih podataka prema kojima bi se mogle dati preporuke za doziranje za bolesnike s oštećenjem jetre (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija:

Sigurnost i djelotvornost liposomskog amfotericina B u djece mlađe od 1 mjesec nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Nakon rekonstitucije i razrjeđivanja, Amfotericin B liposomski Tillomed se daje kao intravenska infuzija tijekom 30-60 minuta. Niže brzine infuzije (tijekom razdoblja od 2 sata), osobito kod viših dnevnih doza, se mogu razmotriti poradi smanjenja rizika za razvoj infuzijske reakcije (vidjeti dio 4.4). Preporučena koncentracija za intravenoznu infuziju je 0,2 - 2 mg/ml amfotericina B u obliku lijeka Amfotericin B liposomski Tillomed. Amfotericin B kao liposomski amfotericin B je

primjenjivan u kumulativnim dozama od 16,8 g tijekom razdoblja od 3 mjeseca bez izazivanja ikakvih toksičnih reakcija.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, soju, kikiriki ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Anafilaksija i anafilaktoidne reakcije

Zabilježene su anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije s liposomskim amfotericinom B. U slučaju ozbiljne anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije, infuzija se mora odmah prekinuti i bolesnik ne smije primati daljnje infuzije lijeka Amfotericin B liposomski Tillomed.

Infuzijske reakcije

Druge ozbiljne reakcije na infuziju se mogu pojaviti kod primjene lijekova koji sadrže amfotericin B, uključujući Amfotericin B liposomski Tillomed (vidjeti dio 4.8). Iako infuzijske reakcije obično nisu ozbiljne, potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere opreza za izbjegavanje ili liječenje takvih reakcija u bolesnika liječenih lijekom Amfotericin B liposomski Tillomed. Niže brzine infuzije (preko 2 sata) i rutinska primjena difenhidramina, paracetamola, petidina i/ili hidrokortizona se se pokazali učinkovitima u prevenciji i liječenju.

Renalna toksičnost

Pokazalo se da je liposomski amfotericin B znatno manje toksičan od konvencionalnog amfotericina B, posebno u pogledu nefrotoksičnosti; međutim, nuspojave, uključujući bubrežne nuspojave, se ipak mogu pojaviti.

U ispitivanjima koja su uspoređivala liposomski amfotericin B u dozi od 3 mg/kg dnevno s višim dozama (5, 6 ili 10 mg/kg dnevno), je utvrđeno da su stope incidencije povišenog serumskog kreatinina, hipokalemije i hipomagnezijemije bile značajno veće u skupinama koje su primale visoke doze.

Potrebno je provoditi redovitu laboratorijsku procjenu elektrolita u serumu, osobito kalija i magnezija, kao i funkcije bubrega, jetre i hematopoeze. Zbog rizika od hipokalemije, može biti potrebna odgovarajuća nadoknada kalija tijekom primjene liposomskog amfotericina B. Ako dođe do klinički značajnog smanjenja bubrežne funkcije ili pogoršanja drugih parametara, potrebno je razmotriti smanjenje doze, zasutavljanje liječenja ili prekid. Zabilježeni su slučajevi hiperkalemije (neki od njih doveli su do srčanih aritmija i srčanog zastoja). Većina njih se javila u bolesnika s oštećenjem bubrega, a neki slučajevi nakon nadoknade kalija u bolesnika s prethodnom hipokalemijom. Stoga je prije i tijekom liječenja potrebno izmjeriti funkciju bubrega i napraviti laboratorijsku procjenu kalija. Ovo je osobito važno u bolesnika s već postojećom bubrežnom bolešću, koji su već imali zatajenje bubrega ili u bolesnika koji istodobno primaju nefrotoksične lijekove (vidjeti dio 4.5).

Plućna toksičnost

Prijavljena je akutna plućna toksičnost u bolesnika koji su primali konvencionalni amfotericin B (kao kompleks natrijevog deoksikolata) tijekom ili ubrzo nakon transfuzije leukocita. Stoga se preporučuje odgoditi infuzije što je dulje moguće nakon ovog događaja i nastaviti s praćenjem plućne funkcije.

Visceralna lišmanijaza:

Budući da postoje vrlo ograničeni podaci kliničkih ispitivanja o uporabi liposomskog amfotericina B u visceralnoj lišmanijazi, trenutačno se preporučuje njegova uporaba samo kao sekundarna terapija.

Ovaj lijek manje od 1 mmol (23 mg) natrija po bočici/dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Pedijatrijska populacija

Zbog nedostatka podataka o sigurnosti i djelotvornosti, liposomski amfotericin B se ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od mjesec dana (života).

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s liposomskim amfotericinom B. Međutim, poznato je da sljedeći lijekovi stupaju u interakcije s amfotericinom B, a vjerojatno i s liposomskim amfotericinom B:

Nefrotoksični medicinski proizvodi: Istodobna primjena liposomskog amfotericina B s drugim nefrotoksičnim lijekovima (npr. ciklosporin, aminoglikozidi i pentamidin) može povećati mogućnost nefrotoksičnosti izazvane lijekom u nekih bolesnika. Međutim, nefrotoksični učinci povezani s istodobnom primjenom ciklosporina i/ili aminoglikozida s liposomskim amfotericinom B primijećeni su puno rjeđe nego s istodobnom primjenom konvencionalnog amfotericina B. U bolesnika koji primaju liposomski amfotericin B istodobno s drugim nefrotoksičnim lijekovima preporučuje se periodično praćenje bubrežne funkcije.

Kortikosteroidi, kortikotropin (ACTH) i diuretici: Istodobna primjena kortikosteroida, kortikotropina (ACTH) i diuretika (diuretika petlje i tiazidnih diuretika) može pogoršati hipokalemiju.

Glikozidi digitalisa: Hipokalijemija izazvana liposomskim amfotericinom B može pogoršati toksičnost digitalisa.

Mišićni relaksansi : Hipokalijemija izazvana liposomskim amfotericinom B može pojačati učinak relaksansa skeletnih mišića sličnih kurareu (npr. tubokurarin).

Antifungici: Istodobna primjena flucitozina može povećati toksičnost flucitozina, budući da se njegov unos u stanice može povećati i/ili izlučivanje putem bubrega može biti oslabljeno.

Antineoplastični lijekovi: Istodobna primjena antineoplastičnih lijekova može povećati mogućnost nefrotoksičnosti, bronhospazma i hipotenzije. Antineoplastične lijekove treba koristiti s oprezom.

Transfuzije leukocita: Prijavljena je akutna plućna toksičnost u bolesnika koji su primali konvencionalni amfotericin B (kao kompleks natrijevog deoksikolata) tijekom ili ubrzo nakon transfuzije leukocita. Stoga se preporučuje odgoditi infuzije što je dulje moguće nakon ovog događaja i nastaviti s praćenjem funkcije pluća.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Ispitivanja teratogenosti na štakorima i kunićima su pokazala da liposomski amfotericin B nema teratogeni potencijal u ovih vrsta (vidjeti dio 5.3).

Sigurnost liposomskog amfotericina B u trudnoća nije utvrđena. Liposomski amfotericin B se smije koristiti tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist nadmašuje mogući rizik za majku i fetus.

Sustavne gljivične infekcije su uspješno liječene konvencionalnim amfotericinom B bez vidljivog učinka na fetus, međutim broj prijavljenih slučajeva nije dovoljan da bi se mogao donijeti zaključak o sigurnosti liposomskog amfotericina B u trudnoći.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se amfotericin B u majčino mlijeko u ljudi. Odluka o tome hoćete li dobiti dokimate liposomski amfotericin B treba uzeti u obzir mogući rizik za dijete, korist dojenja za dijete i korist terapije lijekom Amfotericin B liposomski Tillomed za majku.

Plodnost

Nisu primijećeni štetni učinci na reproduktivnu sposobnost mužjaka ili ženki u štakora (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka liposomskog amfotericina B na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Neke od dolje navedenih nuspojava liposomskog amfotericina B mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Vrućica i zimica su vrlo česte reakcije na infuziju koje se očekuju pri primjeni liposomskog amfotericina B.

Manje česte reakcije na infuziju uključuju jedan ili više od sljedećih simptoma: stezanje ili bol u prsima, dispneju, bronhospazam, crvenilo, tahikardiju, hipotenziju i mišićno-koštanu bol (opisanu kao artralgiya, bol u leđima ili bol u kostima). Ove nuspojave nestaju brzo nakon prestanka infuzije i možda se neće ponoviti sa svakom sljedećom dozom ili mogu izostati ako se infuzija daje sporo (dulje od 2 sata). Reakcije na infuziju se mogu spriječiti premedikacijom. Međutim, teške reakcije na infuziju mogu zahtijevati trajni prekid terapije liposomskim amfotericinom B (vidjeti dio 4.4).

U dva dvostruko slijepa, usporedna ispitivanja, incidencija reakcija na infuziju u bolesnika liječenih liposomskim amfotericinom B bila je znatno niža nego u bolesnika koji su primali konvencionalni amfotericin B ili lipidni kompleks amfotericina B.

Skupni podaci ispitivanja iz randomiziranih i kontroliranih kliničkih ispitivanja koja su uključivala više od 1000 bolesnika, a koja su uspoređivala liposomski amfotericin B s konvencionalnim amfotericinom B, pokazali su da su nuspojave bile znatno manje teške i znatno rjeđe u bolesnika liječenih liposomskim amfotericinom B nego u bolesnika koji su primali konvencionalni amfotericin B.

Konvencionalni amfotericin B je do određenog stupnja nefrotoksičan kod većine bolesnika koji lijek primaju intravenozno. U dva dvostruko slijepa ispitivanja, incidencija nefrotoksičnosti s liposomskim amfotericinom B (definirana kao porast kreatinina u serumu više od dva puta u odnosu na početnu vrijednost) bila je otprilike upola manja od konvencionalnog amfotericina B ili lipidnog kompleksa amfotericina B.

Sljedeće nuspojave su, na temelju podataka kliničkih ispitivanja i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet, primijećene s liposomskim amfotericinom B. Učestalost se temelji na analizi skupnih podataka iz kliničkih ispitivanja koja su uključivala 688 bolesnika liječenih liposomskim amfotericinom B. Učestalost identificiranih nuspojava na temelju iskustva nakon stavljanja lijeka u promet nije poznata.

Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima (MeDRA) i učestalosti. Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prijavljene prema padajućoj ozbiljnosti.

Učestalost nuspojava temelji se na sljedećim kategorijama:

Vrlo često	($\geq 1/10$)
Često	($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Manje često (≥ 1/1.000 do < 1/100)
 Rijetko (≥ 1/10.000 do < 1/1.000)
 Jako rijetko (< 1/10.000)
 Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Klasifikacija organskog sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			trombocitopenija		anemija
Poremećaji imunološkog sustava			anafilaktoidna reakcija		anafilaktičke reakcije, preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalemija	hiponatrijemija, hipokalcijemija, hipomagnezijemija, hiperglikemija, hiperkalemija			
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	konvulzije		
Srčani poremećaji		tahikardija			srčani zastoj, aritmija
Krvožilni poremećaji		hipotenzija, vazodilatacija, crvenilo			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		dispneja	bronhospazam		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina, povraćanje	proljev, bol u abdomenu			
Poremećaji jetre i žuči		abnormalni testovi funkcije jetre, hiperbilirubinemija, povišena alkalna fosfataza			
Poremećaji kože i potkožja		osip			angioneurotski edem
Mišićno-koštani poremećaji i poremećaji vezivnog tkiva		bol u leđima			rabdomioliza (povezana s hipokalemijom), mišićno-koštana bol (opisana kao artralgija ili bol u kostima).
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		povećani kreatinin i urea u krvi			zatajenje bubrega, bubrežna insuficijencija
Opći poremećaji i	zimica, groznica	bol u prsima			

reakcije na mjestu primjene					
------------------------------------	--	--	--	--	--

Interferencija s analizama fosfata:

Netočno povišene razine fosfata u serumu mogu se pojaviti kada se uzorci bolesnika koji su primali liposomski amfotericin B analiziraju PHOSm testom (npr. koristi se u analizatorima Beckman Coulter sa *Synchron LX20*).

Tijekom terapije konvencionalnim amfotericinom B u rijetkim su slučajevima primijećeni prolazni gubitak sluha, tinitus, poremećaji vida i dvoslike.

Nakon infuzija konvencionalnog amfotericina B, sljedeće su se nuspojave također pojavile s nepoznatom učestalošću: povišeni krvni tlak, agranulocitoza, poremećaji zgrušavanja krvi, eozinofilija, leukocitoza, leukopenija, encefalopatija, neurološki simptomi, periferna neuropatija, nefrogeni dijabetes insipidus, makulopapularni egzantem, svrbež, ljuštenje kože, toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, bolovi u zglobovima, bolovi u mišićima, akutno zatajenje jetre, žutica.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Toksičnost liposomskog amfotericina B zbog akutnog predoziranja nije utvrđena, međutim očekuju se nuspojave za koje je poznato da su povezane s normalnim dozama liposomskog amfotericina B (vidjeti dio 4.8 Nuspojave).

U slučaju predoziranja, primjena se mora odmah prekinuti. Klinički status bolesnika, uključujući funkciju bubrega i jetre, elektroliti u serumu i hematološki status se moraju pažljivo pratiti. Bolesnike treba liječiti u skladu s kliničkim potrebama. Čini se da hemodijaliza ili peritonealna dijaliza ne utječu na eliminaciju liposomskog amfotericina B.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antifungici za sustavnu primjenu, antibiotici; ATC oznaka: J02AA01.

Amfotericin B je makrociklički polienski antifungalni antibiotik kojeg proizvodi *Streptomyces nodosus*. Liposomi su zatvorene, sferične vezikule formirane od raznih amfifilnih tvari kao što su fosfolipidi. Fosfolipidi se slažu u dvostruke membrane čim dođu u dodir s vodenim otopinama. Zbog sadržaja lipofilnih molekula, amfotericin B se može pohraniti u lipidnu dvostruku membranu liposoma. Ovisno o dobivenoj koncentraciji u tjelesnim tekućinama i osjetljivosti gljivica, amfotericin B djeluje fungistatski ili fungicidno.

Smatra se da lijek djeluje tako što se veže na sterole u staničnoj membrani gljivica, mijenjajući tako propusnost membrane i dopuštajući različitim malim molekulama da procure kroz membranu. Budući da stanice sisavaca također sadrže sterole, pretpostavlja se da se oštećenje stanica uzrokovano amfotericinom B kod ljudi i gljiva temelji na sličnim mehanizmima.

Mikrobiologija:

Amfotericin B, antifungalna komponenta lijeka Amfotericin B liposomski Tillomed, pokazuje *in vitro* snažno djelovanje protiv širokog spektra gljivičnih vrsta, ali bez ili s minimalnim učincima na bakterije i viruse.

Prije terapije potrebno je uzeti uzorke za kulture gljivica i druge relevantne laboratorijske pretrage (serologiju, histopatologiju) kako bi se identificirali uzročnici. Terapija se može započeti prije nego što budu poznati rezultati kultura i drugih laboratorijskih pretraga; kada rezultati budu dostupni, antiinfektivnu terapiju treba prilagoditi u skladu s tim.

Osjetljivost za odabrane vrste može varirati geografski i s vremenom, a regionalne informacije o osjetljivosti su poželjne, osobito u liječenju teških infekcija. Podaci predstavljeni u tablicama 1 i 2 namijenjeni su pružanju smjernica o vjerojatnosti hoće li mikroorganizmi biti osjetljivi na liposomski amfotericin B. Kao i za sve antimikrobne agense, identificirani su klinički izolati sa smanjenom osjetljivošću na liposomski amfotericin B.

Ispitivanje osjetljivosti na kvasce i plijesni koje stvaraju spore provedeno je prema metodama Pododbora za ispitivanje osjetljivosti na antifungalne lijekove Europskog odbora za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobna sredstva (AFST-EUCAST, Lass-Flörl et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(10):3637-41). Vidjeti tablice 1 i 2 za *in vitro* podatke o osjetljivosti (vrijednosti MHK/MIC 90).

Tablica 1. *In vitro* osjetljivost kvasca na liposomski amfotericin B

Vrsta	Broj izolata	Raspon [μ g/ml]
<i>Candida</i>		
<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. lusitaniae</i>	9	0,06-0,125
<i>C. tropicalis</i>	10	0,25-1
<i>C. guilliermondii</i>	4	0,06-0,12
Drugo		
<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

Tablica 2. *In vitro* osjetljivost plijesni na liposomski amfotericin B

Vrsta	Broj izolata	Raspon [$\mu\text{g/ml}$]
<i>Aspergillus</i>		
<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
Zigomicete		
<i>Rhizomucor</i>	17	0,3-0,125
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125-1
<i>Absidia</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</i>	12	1-4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03-0,5
<i>Mucor</i>	11	0,03-0,5
<i>Cunninghamella</i>	4	0,5-4
Drugo		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	>8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1-2
<i>Penicillium marneffei</i>	2	0,03-0,25
<i>Penicillium</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>Rhinocladiella aquaspersa</i>	2	0,5-1

Liposomski amfotericin B pokazao je učinkovitost u ispitivanjima na životinjama kod visceralne lišmanioze (uzrokovane od strane *Leishmania infantum* i *Leishmania donovani*). Miševi zaraženi bakterijom *Leishmania infantum* liječeni su liposomskim amfotericinom B od 3 mg/kg u 3 do 7 doza. Svi režimi doziranja djelovali su brže od natrijevog antimon glukonata kod miševa i nisu pokazali nikakvu toksičnost. Kod miševa zaraženih *Leishmania donovani*, liposomski amfotericin B bio je 5 puta učinkovitiji i 25 puta manje toksičan od konvencionalnog amfotericina B.

Prijelomne točke ispitivanja osjetljivosti

MIC (minimalna inhibitorna koncentracija) kriterije za tumačenje ispitivanja osjetljivosti uspostavio je Europski odbor za ispitivanje osjetljivosti na antimikrobne lijekove (EUCAST) za amfotericin B i

navedeni su ovdje: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Klinička učinkovitost i sigurnost

Učinkovitost liposomskog amfotericina B utvrđena je u brojnim kliničkim ispitivanjima u liječenju sustavnih gljivičnih infekcija, u liječenju vrućice nepoznatog porijekla u bolesnika s neutropenijom i u liječenju visceralne lišmanioze. Ova ispitivanja uključuju usporedna randomizirana ispitivanja liposomskog amfotericina B u odnosu na konvencionalni amfotericin B s potvrđenim infekcijama *Aspergillus* i *Candida*, u kojima je učinkovitost oba lijeka bila usporediva. U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s neutropenijskom vrućicom i sumnjom na gljivičnu infekciju, rezultati randomiziranog, dvostruko slijepog kliničkog ispitivanja pokazali su da je liposomski amfotericin B primijenjen u dozi od 3 mg/kg/dan jednako učinkovit kao i konvencionalni amfotericin B. Učinkovitost liposomskog amfotericina B u liječenju visceralne lišmanioze jasno je prikazana u velikoj populaciji imunokompetentnih i imunokompromitiranih bolesnika.

Invazivne filamentozne gljivične infekcije (IFFI), uključujući *Aspergillus spp.*: Učinkovitost liposomskog amfotericina B za primarno liječenje potvrđenog ili vjerojatnog IFFI-ja dokazana je u velikom, prospektivnom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju (AmBiLoad Study) u imunokompromitiranih, uglavnom neutropeničnih odraslih i djece (> 30 dana). Bolesnici su promatrani 12 tjedana. Standardna doza od 3 mg/kg/dan (n=107) uspoređena je s režimom udarne doze od 10 mg/kg/dan (n=94) tijekom prvih 14 dana liječenja. Stopa odgovora u modificiranom skupu analize namjere liječenja bila je 50 % u bolesnika sa standardnom dozom i 46 % s režimom udarne doze. Razlike nisu bile statistički značajne. Medijan vremena do povlačenja vrućice bio je sličan za standardnu dozu i režim udarne doze (6 odnosno 5 dana). Dvanaest tjedana nakon prve primjene liposomskog amfotericina B, stopa preživljavanja bila je 72 % sa standardnom dozom i 59 % u režimu udarne doze, razlika koja nije bila statistički značajna.

Invazivna kandidijaza: U randomiziranom, dvostruko slijepom, multinacionalnom ispitivanju neinferiornosti u odraslih i djece, liposomski amfotericin B (3 mg/kg/dan) kao primarno liječenje kandidemije ili invazivne kandidijaze bio je jednako učinkovit kao mikafungin (100 mg/dan [tjelesna težina > 40 kg] ili 2 mg/kg/dan [tjelesna težina ≤ 40 kg]). Liposomski amfotericin B i mikafungin davani su u srednjem trajanju od 15 dana. Stopa odgovora bila je 89,5 % (170/190) u skupini liječenoj liposomskim amfotericinom B i 89,6 % (181/202) u skupini liječenoj mikafunginom (po skupu analize protokola) (Kuse et al., *Lancet* 2007; 369:1519-27). Pedijatrijsko pod-ispitivanje, uključujući bolesnike od rođenja, uključujući nedonošad, pokazalo je brojčano veću stopu odgovora u bolesnika svih dobi liječenih liposomskim amfotericinom B, osim nedonošadi. Stopa odgovora bila je 88,1 % (37/42) za liposomski amfotericin B i 85,4 % (35/41) za mikafungin (po skupu analize protokola) (Queiroz-Zelles et al., *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2008; 27 (9): 1-7)

Invazivna mukormikoza (zigomikoza): Ne postoje velika, randomizirana klinička ispitivanja u području mukormikoze. U retrospektivno ispitivanje u razdoblju od 15 godina uključeno je 59 hematoloških bolesnika s potvrđenom ili sumnjom na mukormikozu (zigomikozu). Terapija je bila uspješna kod 18 bolesnika (37 %): 9 od 39 bolesnika koji su primali konvencionalni amfotericin B (23%) i 7 od 12 bolesnika koji su primali liposomski amfotericin B (58%) odgovorilo je na terapiju (Pagano et al., *Haematologica*. 2004;89(2):207-14). Radna skupina za zigomikozu Europske konfederacije medicinske mikologije (ECMM) prospektivno je prikupila slučajeve bolesnika sa zigomikozom. 130 bolesnika primalo je liposomski amfotericin B, bilo sam ili u kombinaciji, kao prvu liniju terapije. U bolesnika koji su primali liposomski amfotericin B kao jedini antimikotik i bili izliječeni, medijan trajanja liječenja bio je 55 dana (raspon 14-169 dana), a srednja dnevna doza bila je 5 mg/kg (raspon 3-10 mg/kg). Stopa preživljavanja iznosila je 68 % (Skiada et al; *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (12): 1859-67).

U pilot ispitivanju koje je uključivalo 20 bolesnika, sam liposomski amfotericin B (doze ≥ 5 mg/kg) uspoređivan je s liposomskim amfotericinom B plus deferasirom. Ukupna stopa uspjeha (preživljavanje, klinički stabilno, radiološko poboljšanje) bila je 67 % (6 od 9 bolesnika) nakon 30 dana i 56 % (5 od 9 bolesnika) nakon 90 dana u skupini koja je primala samo liposomski amfotericin

B, svaka u usporedbi s 18 % (2 od 11 bolesnika) nakon 30 i 90 dana s liposomskim amfotericinom B plus deferasiroksom (Spellberg et al; j antimicrob chemother 2012; 67: 715-22).

U prospektivnom pilot ispitivanju visoke doze (10 mg/kg/dan) liposomskog amfotericina B za početno liječenje mukormikoze, medijan trajanja liječenja bolesnika koji su primali 10 mg/kg/dan bio je 13,5 dana (raspon 0-28 dana). Primarna krajnja točka bio je uspjeh liječenja u 4. tjednu ili na kraju liječenja (ako je ranije). Dvanaest (36 %) od 33 bolesnika koji se mogu procijeniti odgovorilo je na lijek (18 % puna remisija [Cr; potpuni odgovor], 18 % djelomična remisija [Pr; djelomični odgovor]). Stopa odgovora porasla je na 45 % u 12. tjednu. Stopa preživljavanja bila je 62 % u 12. tjednu i 47 % u 24. tjednu (Lanternier et al; j Antimicrob Chemother 2015; 70 (11): 3116-23).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetički profil liposomskog amfotericina B, temeljen na ukupnim koncentracijama amfotericina B u plazmi, određen je u onkoloških bolesnika s febrilnom neutropenijom i u bolesnika s transplantiranom koštanom srži koji su primali 1 sat infuzije od 1 do 7,5 mg/kg/dan liposomskog amfotericina B tijekom 3 do 20 dana. Farmakokinetički profil liposomskog amfotericina B značajno se razlikuje od onoga što je navedeno u literaturi za konvencionalne oblike doziranja amfotericina B: I koncentracija u plazmi (C_{maks}) i izloženost (AUC_{0-24}) bile su veće nakon primjene liposomskog amfotericina B nego nakon primjene konvencionalnog amfotericina B. Farmakokinetički parametri liposomskog amfotericina B nakon primjene prve i zadnje doze (srednja vrijednost $\pm$ standardna devijacija) bili su unutar sljedećih raspona:

C_{maks}	7,3 μ g/ml ($\pm$ 3,8) do 83,7 μ g/ml ($\pm$ 43,0)
Pluživot ($T_{1/2}$)	6,3 h ($\pm$ 2,0) do 10,7 h ($\pm$ 6,4)
AUC_{0-24}	27 μ g,hr/ml ($\pm$ 14) do 555 μ g,hr/ml ($\pm$ 311)
Klirens (Cl)	11 ml/h/kg ($\pm$ 6) do 51 ml/h/kg ($\pm$ 44)
Volumen distribucije	0,10 l/kg ($\pm$ 0,07) do 0,44 l/kg ($\pm$ 0,27)

Minimalne i maksimalne farmakokinetičke vrijednosti nisu nužno određene u odnosu na odgovarajuće minimalne i maksimalne doze. Nakon primjene liposomskog amfotericina B, stanje ravnoteže se brzo (obično nakon 4 dana terapije) uspostavlja (steady state).

Farmakokinetika liposomskog amfotericina B nakon primjene prve doze ne čini se linearnom, što znači da su koncentracije liposomskog amfotericina B u serumu neproporcionalne s povećanom dozom. Vjeruje se da je ovaj neproporcionalni odnos doza-odgovor posljedica zasićenja klirensa retikuloendotelnog liposomskog amfotericina B. Nije bilo značajnog nakupljanja lijeka u plazmi nakon ponovljene primjene od 1 do 7,5 mg/kg/dan. Volumen distribucije prvog dana i u stanju dinamičke ravnoteže sugerira da se liposomski amfotericin B opsežno distribuira u tkivima. Završni poluživot ($t_{1/2\beta}$) liposomskog amfotericina B nakon ponovljenog doziranja bio je približno 7 sati. Vrijednosti su mjerene u rasponu od šest do deset sati. Izlučivanje liposomskog amfotericina B nije ispitivano. Metabolički putovi amfotericina B i liposomskog amfotericina B nisu poznati. Na temelju veličine liposoma, pretpostavlja se da liposomski amfotericin B ne prolazi glomerularnu filtraciju niti se izlučuje bubrezima, čime se izbjegava interakcija amfotericina B sa stanicama distalnih tubula i smanjuje rizik od nefrotoksičnosti koji se vidi kod konvencionalnih oblika doziranja amfotericina B.

Oštećenje bubrega

Učinak oštećenja bubrega na farmakokinetiku liposomskog amfotericina B nije eksplicitno proučavan. Na temelju dostupnih podataka, može se pretpostaviti da nije potrebna prilagodba doze u bolesnika koji su podvrgnuti hemodijalizi ili hemofiltraciji. Međutim, ako je moguće, Amfotericin B liposomski Tillomed ne bi se trebao primjenjivati tijekom samog postupka.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U ispitivanjima subkronične toksičnosti u pasa (jedan mjesec), kunića (jedan mjesec) i štakora (tri mjeseca) pri dozama jednakim ili, kod nekih vrsta, nižim od kliničkih terapijskih doza od 1 do 3 mg/kg/dan, toksičnost liposomskog amfotericina B bila je usmjerena na jetru i bubrege – koji su također ciljni organi toksičnosti amfotericina B.

Dokazano je da liposomski amfotericin B nije mutagen u sustavima bakterija i sisavaca.

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti liposomskog amfotericina B.

Nisu primijećeni štetni učinci na reproduktivnu sposobnost mužjaka ili ženki u štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Hidrogenirani sojin fosfatidilkolin

Kolesterol

Distearoilfosfatidilglicerol

Sav--*rac*- α -Tokoferol

Saharoza

Dinatrijev sukcinat heksahidrat

Natrijev hidroksid (E524) (za podešavanje pH vrijednosti)

Kloridna kiselina, koncentrirana (37 %) (za podešavanje pH vrijednosti)

6.2. Inkompatibilnosti

Amfotericin B liposomski Tillomed nije kompatibilan s fiziološkim otopinama i ne smije se miješati s drugim lijekovima ili elektrolitima.

Ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3. Rok valjanosti

5 godine

Rok valjanosti nakon rekonstitucije/razrjeđivanja

Budući da Amfotericin B liposomski Tillomed ne sadrži nikakva bakteriostatska sredstva, s mikrobiološkog stajališta, rekonstituirani ili razrijeđeni lijek treba upotrijebiti odmah.

Vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata pri 2-8 °C, osim ako je rekonstitucija obavljena u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Međutim, dokazani su sljedeći podaci o kemijskoj i fizičkoj stabilnosti u uporabi za Amfotericin B liposomski Tillomed:

Rok valjanosti nakon rekonstitucije

Staklene bočice 48 sati pri 25 ± 2 °C izložene ambijentalnom svjetlu.

Staklene bočice i polipropilenske štrcaljke do 7 dana pri 2 - 8°C.

Nemojte zamrzavati.

NEMOJTE ČUVATI djelomično iskorištene bočice za buduću uporabu kod bolesnika.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja otopinom dekstroze za injekciju

PVC vrećica za infuziju: $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ili $2 - 8^\circ\text{C}$. Ne zamrzavati.

Za preporuke vidjeti tablicu u nastavku:

Otopina za razrjeđivanje	Koncentracija	Koncentracija amfotericina B mg/ml	Maksimalno trajanje čuvanja pri $2-8^\circ\text{C}$	Maksimalno trajanje čuvanja pri $25 \pm 2^\circ\text{C}$
50 mg/ml (5 %) otopine dekstroze za infuziju	1:2	2,0	7 dana	72 sata
	1:8	0,5	7 dana	72 sata
	1:20	0,2	4 dana	24 sata
100 mg/ml (10 %) otopine dekstroze za infuziju	1:2	2,0	48 sati	72 sata
200 mg/ml (20 %) otopine dekstroze za infuziju	1:2	2,0	48 sati	72 sata

Poliiolefinske vrećice za infuziju: $25 \pm 2^\circ\text{C}$ ili $2 - 8^\circ\text{C}$. Ne zamrzavati.

Za preporuke vidjeti tablicu u nastavku:

Otopina za razrjeđivanje	Koncentracija	Koncentracija amfotericina B mg/ml	Maksimalno trajanje čuvanja pri $2 - 8^\circ\text{C}$	Maksimalno trajanje čuvanja pri $25 \pm 2^\circ\text{C}$
50 mg/ml (5 %) otopine dekstroze za infuziju	1:2	2,0	7 dana	24 sata
	1:8	0,5	7 dana	24 sata
	1:20	0,2	7 dana	24 sata
100 mg/ml (10 %) otopine dekstroze za infuziju	1:2	2,0	48 sata	
	1:20	0,2	48 sata	
200 mg/ml (20 %) otopine dekstroze za infuziju	1:2	2,0	48 sata	

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C .

Za uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka, vidjeti dio 6.3.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Amfotericin B liposomski Tillomed dostupan je u sterilnim, prozirnim staklenim bočicama tipa I od 20 ml. Zatvarač se sastoji od tamno sivog omniflex 3G čepa od bromobutilne gume i aluminijskog

prstena s otklopnom brtvom opremljenog plastičnim poklopcem plave boje bez reljefa koji se može ukloniti. Bočice za jednokratnu uporabu dostupne su u kartonskim kutijama s filtrima od 5 mikrona.

Veličine pakiranja:

1 bočica s 1 filtrom i 10 bočica s 10 filtara.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Pažljivo pročitajte cijeli ovaj dio prije početka pripreme.

Zbog jedinstvenih farmakokinetičkih svojstava lijek nije ekvivalentan neliposomskim formulacijama amfotericina B.

Treba paziti da se izbjegne miješanje ovih lijekova jer se njihove doze razlikuju.

Amfotericin B liposomski Tillomed mora se rekonstituirati sa sterilnom vodom za injekcije (bez antibakterijskih sredstava) i razrijediti samo u otopini glukoze za infuziju od 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) ili 200 mg/ml (20 %).

Amfotericin B liposomski Tillomed nije kompatibilan s otopinom natrijevog klorida; nikada nemojte otopiti ili razrijediti s otopinom natrijevog klorida ili primijeniti kroz intravensku liniju, prethodno korištenu za natrijev klorid, osim ako je prethodno isprana otopinom glukoze za infuziju od 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) ili 200 mg/ml (20 %). Ako to nije izvedivo, Amfotericin B liposomski Tillomed treba primijeniti kroz zasebnu liniju. Amfotericin B liposomski Tillomed NE smije se miješati s drugim lijekovima ili elektrolitima. Koristite aseptičnu tehniku tijekom svih radnih koraka, budući da niti Amfotericin B liposomski Tillomed niti navedene otopine za otapanje i razrjeđivanje ne sadrže konzervanse.

Nakon rekonstitucije, pH (između 5,0 i 6,0) i osmolalnost (između 200 mOsmol/kg do 400 mOsmol/kg).

Gotov Amfotericin B liposomski Tillomed priprema se na sljedeći način:

1. Ubrizgajte 12 ml sterilne vode za injekcije u svaku bočicu lijeka Amfotericin B liposomski Tillomed kako biste dobili otopinu koja sadrži (ukupni volumen 12,5 ml) 4 mg/ml amfotericina B.
2. ODMAH nakon dodavanja vode, JAKO PROTRESAJTE BOČICU(E) NAJMANJE 30 SEKUNDI kako biste u potpunosti raspršili Amfotericin B liposomski Tillomed. Nakon rekonstitucije s vodom za injekcije, koncentrat je proziran, žuta disperzija. Vizualno pregledajte ima li u bočici čestica i protresite dok se ne postigne potpuna disperzija, ali ne više od 120 sekundi. Disperzija se ne smije koristiti ako postoje znakovi taloženja čestica.
3. Izračunajte količinu rekonstituiranog lijeka Amfotericin B liposomski Tillomed (koncentracija 4 mg/ml) potrebnu za daljnje razrjeđivanje (vidjeti tablicu 4).
4. Infuzijska disperzija spremna za uporabu dobiva se razrjeđivanjem rekonstituiranog lijeka Amfotericin B liposomski Tillomed s 1-19 volumena otopine glukoze za infuziju od 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) ili 200 mg/ml (20 %).

Konačna koncentracija je stoga u preporučenom rasponu od 2,0 - 0,2 mg/ml amfotericina B kao Amfotericin B liposomski Tillomed (vidjeti tablicu 4).

5. Izvucite željeni volumen rekonstituiranog lijeka Amfotericin B liposomski Tillomed u sterilnu štrcaljku i premjestite u sterilni spremnik s potrebnom količinom otopine glukoze za infuziju od 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) ili 200 mg/ml (20 %) pomoću isporučenog filtra od 5 µm.

Integrirani membranski filter može se koristiti za intravenoznu infuziju lijeka Amfotericin B liposomski Tillomed. Međutim, prosječni promjer pora filtra trebao bi biti najmanje 1,0 µm.

Tablica 4: Primjer pripreme disperzije za infuziju lijeka Amfotericin B liposomski Tillomed u dozi od 3 mg/kg/dan u otopini glukoze za infuziju od 50 mg/ml (5 %).

Tjelesna težina (kg)	Potreban broj bočica	Količina liposomskog amfotericina B (mg) koju treba uzeti za daljnje razrjeđivanje	Volumen rekonstituiranog liposomskog amfotericina B (ml)*	Pripremite koncentraciju od 0,2 mg/ml (razrjeđenje 1 u 20)		Pripremite koncentraciju od 2,0 mg/ml (razrjeđenje 1 u 2)	
				Potreban volumen 50 mg/mL (5 %) glukoze (ml)	Ukupni volumen (ml; liposomski amfotericin B plus 50 mg/mL (5 %) glukoze)	Potreban volumen 50 mg/mL (5 %) glukoze (ml)	Ukupni volumen (ml; liposomski amfotericin B plus 50 mg/mL (5 %) glukoze)
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

* Svaka bočica lijeka Amfotericin B liposomski Tillomed (50 mg) rekonstituirana je s 12 ml vode za injekcije kako bi se dobila koncentracija od 4 mg/ml amfotericina B.

Lijek je **samo za jednokratnu uporabu** i **svu neiskorištenu otopinu treba baciti**. Nemojte čuvati otvorene bočice za buduću uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-083263903

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

27. svibnja 2025./ -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

27. svibnja 2025.