

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Amphotericinum B liposomalna Tillomed, 50 mg, proszek do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 mg amfoterycyny B w liposomach. Po rekonstytucji, 1 mL koncentratu zawiera 4 mg amfoterycyny B.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera 213 mg fosfatydylocholiny sojowej, uwodornionej oraz 900 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do koncentratu do sporządzania dyspersji do infuzji.
Żółty, jałowy, liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Amphotericinum B liposomalna Tillomed jest wskazany do stosowania u osób dorosłych i dzieci w wieku 1 miesiąca i starszych w:

- leczeniu ciężkich ogólnoustrojowych lub głębokich zakażeń grzybiczych
- empirycznym leczeniu w przypadku podejrzenia zakażenia grzybiczego u pacjentów z gorączką neutropeniczną.

Produkt leczniczy Amphotericinum B liposomalna Tillomed może być stosowany jako lek drugiego wyboru w leczeniu leishmaniozy trzewnej (*Leishmania donovani*) u pacjentów z prawidłową odpornością i u pacjentów z osłabionym układem odpornościowym (np. u osób z zakażeniem HIV) (patrz punkt 4.4). U pacjentów z osłabionym układem odpornościowym należy spodziewać się nawrotów choroby. Brak doświadczenia w zapobieganiu nawrotom.

Należy wziąć pod uwagę narodowe i międzynarodowe wytyczne dotyczące prawidłowego stosowania leków przeciwzakaźnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu zakażeń grzybiczych.

Brak równoważności produktów amfoterycyny:

Różne produkty lecznicze zawierające amfoterycynę (w postaci sodu deoksycholanu, liposomalnej, kompleksu lipidowego) nie są równoważne pod względem właściwości farmakodynamicznych, farmakokinetycznych i dawkowania. Dlatego, nie należy stosować ich wymiennie bez uwzględnienia

tych różnic. Przed podaniem należy zweryfikować zarówno nazwę handlową, nazwę powszechnie stosowaną, jak i dawkę produktu leczniczego.

Dorośli pacjenci

Leczenie zakażeń grzybiczych:

Dawkę oraz czas trwania leczenia należy dostosować do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta. Zwykle leczenie zaczyna się od podawania dawki 3 mg liposomalnej amfoterycyny B na kilogram masy ciała na dobę. W leczeniu zakażeń grzybiczych wywoływanych przez szczepy *Aspergillus* dawkę można zwiększać stopniowo do 5 mg/kg mc. na dobę.

Mukormykoza:

Zalecana dawka w leczeniu mukormykozy wynosi od 5 do 10 mg/kg mc. na dobę. Należy unikać powolnego zwiększania dawki. W przypadku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, należy rozważyć leczenie z zastosowaniem dużej dawki wynoszącej 10 mg/kg mc. na dobę. Czas trwania leczenia mukormykozy należy określić indywidualnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby, możliwości wykonania całkowitego leczenia chirurgicznego, stopnia osłabienia odporności i oceny odpowiedzi klinicznej.

Empiryczne leczenie pacjentów z gorączką neutropeniczną:

W leczeniu empirycznym pacjentów z gorączką neutropeniczną i podejrzeniem zakażenia grzybicznego, zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. na dobę.

Lejshmanioza trzewna:

Należy przestrzegać narodowych i międzynarodowych wytycznych. Zazwyczaj stosowana dawka wynosi od 3 do 5 mg/kg mc. na dobę z różnymi odstępami pomiędzy cyklami leczenia. Czas trwania leczenia wynosi od 10 do 38 dni, w zależności od schematu leczenia i współistniejącego zakażenia HIV.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku:

Nie ma konieczności dostosowania dawkowania.

Zaburzenie czynności nerek:

W badaniach klinicznych liposomalną amfoterycynę B podawano pacjentom z zaburzeniem czynności nerek w dawkach wynoszących od 1 do 5 mg/kg mc. na dobę bez konieczności zmiany dawkowania ani odstępów pomiędzy dawkami (patrz punkt 4.4). Należy unikać podawania produktu leczniczego podczas zabiegów hemodializy lub hemofiltracji (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby:

Brak dostępnych danych umożliwiających określenie zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież:

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności liposomalnej amfoterycyny B u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Po rekonstytucji i rozcieńczeniu, produkt leczniczy Amphotericinum B liposomalna Tillomed podawany jest w infuzji dożylniej przez 30 do 60 minut. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji na infuzję, można rozważyć zmniejszenie szybkości infuzji (podanie w ciągu 2 godzin), szczególnie podczas stosowania większych dawek dobowych (patrz punkt 4.4). Zalecane stężenie do infuzji dożylniej wynosi od 0,2 do 2 mg/mL amfoterycyny B w postaci produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed. Amfoterycyna B w postaci liposomalnej amfoterycyny B była podawana w skumulowanych dawkach 16,8 g przez okres 3 miesięcy, nie powodując żadnych reakcji toksycznych.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, soję, orzeszki ziemne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne

Zgłaszano reakcje anafilaktyczne i anafilaktoidalne w związku z podawaniem liposomalnej amfoterycyny B. Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja anafilaktyczna i (lub) anafilaktoidalna, należy natychmiast przerwać infuzję i nie wolno podawać pacjentowi kolejnej infuzji produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed.

Reakcje związane z infuzją

Podczas podawania produktów leczniczych zawierających amfoterycynę B, w tym produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed, mogą wystąpić inne, ciężkie reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.8). Pomimo że reakcje związane z infuzją nie są zazwyczaj ciężkie, należy pamiętać o środkach, jakie należy wdrożyć w celu zapobiegania takim reakcjom lub konieczności ich leczenia u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Amphotericinum B liposomalna Tillomed. Zmniejszenie szybkości infuzji (podanie w ciągu 2 godzin) lub podawanie standardowych dawek difenhydraminy, paracetamolu, petydyny i (lub) hydrokortyzonu było skuteczne w zapobieganiu i leczeniu reakcji związanym z infuzją.

Toksyczny wpływ na nerki

Wykazano znacznie mniejszą toksyczność, szczególnie nefrotoksyczność, liposomalnej amfoterycyny B w porównaniu do amfoterycyny B w postaci konwencjonalnej; niemniej jednak, podczas leczenia mogą występować działania niepożądane, w tym działania niepożądane dotyczące nerek.

W badaniach porównawczych, w których porównywano dawkę 3 mg/kg mc. na dobę z większymi dawkami liposomalnej amfoterycyny B (5, 6 lub 10 mg/kg mc. na dobę), w grupach otrzymujących większe dawki stwierdzono istotnie większą częstość występowania zwiększonego stężenia kreatyniny, hipokaliemii i hipomagnezemii.

Należy regularnie oznaczać stężenie elektrolitów, szczególnie potasu i magnezu, w surowicy krwi oraz kontrolować czynność nerek, wątroby i układu krwiotwórczego. Ze względu na ryzyko hipokaliemii, konieczne może być odpowiednie uzupełnianie potasu podczas cyklu podawania liposomalnej amfoterycyny B. Jeżeli wystąpi istotne klinicznie zmniejszenie czynności nerek lub pogorszenie innych parametrów, należy rozważyć zmniejszenie dawki, przerwanie lub zakończenie leczenia. Zgłaszano przypadki hiperkaliemii (niektóre z nich prowadzące do zaburzeń rytmu serca i zatrzymania czynności serca). Większość z nich wystąpiła u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, a w niektórych przypadkach po uzupełnieniu potasu u pacjentów z istniejącą wcześniej hipokaliemią. W związku z tym, przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy sprawdzić czynność nerek oraz oznaczyć stężenie potasu. Jest to szczególnie istotne w przypadku pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą nerek, u których stwierdzono już niewydolność nerek, lub u pacjentów otrzymujących jednocześnie produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym (patrz punkt 4.5).

Toksyczne działanie na płuca

U pacjentów otrzymujących konwencjonalną amfoterycynę B (w postaci kompleksu deoksyholanu sodu) w trakcie lub krótko po transfuzji leukocytów zgłaszano ostrą toksyczność płucną. W związku z tym zaleca się jak najdłuższe opóźnienie wlewów po wystąpieniu tego zdarzenia i kontynuowanie monitorowania czynności płuc.

Leiszmanioza trzewna

Ponieważ dane z badań klinicznych dotyczących stosowania liposomalnej amfoterycyny B w leczeniu leiszmaniozy trzewnej są bardzo ograniczone, aktualnie zaleca się jej stosowanie wyłącznie jako leczenia drugiego wyboru.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Dzieci i młodzież

Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności, nie zaleca się stosowania liposomalnej amfoterycyny B u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji liposomalnej amfoterycyny B. Tym niemniej wiadomo, że wymienione poniżej produkty lecznicze wchodzi w interakcje z amfoterycyną B i prawdopodobnie również z liposomalną amfoterycyną B.

Produkty lecznicze o działaniu nefrotoksycznym: jednoczesne podawanie liposomalnej amfoterycyny B z innymi produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym (np. cyklosporyną, antybiotykami aminoglikozydowymi i pentamidyną), może prowadzić u niektórych pacjentów do zwiększenia nefrotoksyczności polekowej. Jednakże, u pacjentów otrzymujących cyklosporynę i (lub) antybiotyki aminoglikozydowe jednocześnie z liposomalną amfoterycyną B, obserwowano znacznie rzadziej działanie nefrotoksyczne niż w przypadku jednoczesnego stosowania tych produktów leczniczych z konwencjonalną amfoterycyną B. U pacjentów otrzymujących liposomalną amfoterycynę B w skojarzeniu z produktami leczniczymi o działaniu nefrotoksycznym zaleca się okresowe monitorowanie czynności nerek.

Kortykosteroidy, kortykotropina (ACTH) i leki moczopędne: jednoczesne stosowanie z kortykosteroidami, kortykotropiną (ACTH) lub lekami moczopędnymi (pętlowymi lub tiazydowymi) może nasilać hipokaliemię.

Glikozydy naparstnicy: hipokaliemia wywołana stosowaniem liposomalnej amfoterycyny B może nasilać toksyczne działanie glikozydów naparstnicy.

Leki zwiotczające mięśnie: hipokaliemia wywołana stosowaniem liposomalnej amfoterycyny B może nasilać działanie leków zwiotczających mięśnie (np. tubokuraryny).

Leki przeciwgrzybicze: podczas jednoczesnego stosowania z flucytozyną mogą nasilać się toksyczne działania flucytozyny, prawdopodobnie na skutek zwiększenia wychwytu komórkowego i (lub) zaburzenia wydalania nerkowego tego produktu leczniczego.

Leki przeciwnowotworowe: jednoczesne stosowanie z lekami przeciwnowotworowymi może zwiększać ryzyko działania nefrotoksycznego, skurczu oskrzeli i niedociśnienia tętniczego. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania z lekami przeciwnowotworowymi.

Transfuzje leukocytów: u pacjentów otrzymujących konwencjonalną amfoterycynę B (w postaci kompleksu deoksycholanu sodu) w trakcie lub krótko po transfuzji leukocytów zgłaszano przypadki ostrej toksyczności płucnej. W związku z tym zaleca się jak najdłuższe opóźnienie wlewów po wystąpieniu tego zdarzenia i kontynuowanie monitorowania czynności płuc.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach na szczurach i królikach, dotyczących działania teratogennego wykazano, że liposomalna amfoterycyna B nie ma potencjału teratogennego u tych gatunków zwierząt (patrz punkt 5.3).

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania liposomalnej amfoterycyny B u kobiet w ciąży. Liposomalną amfoterycynę B można stosować w okresie ciąży wyłącznie wtedy, kiedy możliwe korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla matki i płodu.

Konwencjonalną amfoterycynę B stosowano z powodzeniem w leczeniu ogólnoustrojowych zakażeń grzybiczych u kobiet w ciąży bez widocznego wpływu na płód, jednak liczba zgłoszonych przypadków jest niewystarczająca, aby wyciągnąć wnioski dotyczące bezpieczeństwa stosowania liposomalnej amfoterycyny B w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy liposomalna amfoterycyna B przenika do mleka ludzkiego. Podejmując decyzję o karmieniu piersią podczas stosowania liposomalnej amfoterycyny B, należy uwzględnić możliwe ryzyko dla dziecka, korzyści z karmienia piersią wynikające dla dziecka oraz korzyści dla matki ze stosowania produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed.

Płodność

Nie obserwowano szkodliwego wpływu na reprodukcję u samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu liposomalnej amfoterycyny B na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niektóre z opisanych poniżej działań niepożądanych liposomalnej amfoterycyny B mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo często występującymi reakcjami, związanymi z podawaniem liposomalnej amfoterycyny B w infuzji, są gorączka i dreszcze.

Niezbyt często występujące reakcje związane z infuzją obejmują jeden lub więcej z następujących objawów: uczucie ucisku lub ból w klatce piersiowej, duszność, skurcz oskrzeli, zaczerwienienie twarzy, tachykardia, niedociśnienie tętnicze i bóle mięśniowo-szkieletowe (opisywane jako bóle stawów, bóle pleców lub bóle kości). Te działania niepożądane ustępują szybko po przerwaniu infuzji i mogą nie występować podczas podawania kolejnych dawek lub gdy infuzja jest powolna (przez 2 godziny). Reakcjom związanym z infuzją można zapobiegać, podając premedykację. Jednak, w razie wystąpienia ciężkiej reakcji związanej z infuzją, może być konieczne trwałe przerwanie leczenia liposomalną amfoterycyną B (patrz punkt 4.4).

W dwóch badaniach porównawczych, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby u pacjentów leczonych liposomalną amfoterycyną B, częstość reakcji związanych z infuzją była istotnie mniejsza w porównaniu do pacjentów leczonych konwencjonalną amfoterycyną B lub w postaci kompleksu lipidowego.

Analiza zbiorcza danych z randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem 1000 pacjentów, w których porównywano liposomalną amfoterycynę B z konwencjonalną amfoterycyną B wykazała, że stopień nasilenia działań niepożądanych były istotnie mniejszy

i występowały one istotnie rzadziej u pacjentów leczonych liposomalną amfoterycyną B niż u pacjentów otrzymujących konwencjonalną amfoterycynę B.

Konwencjonalna amfoterycyna B jest w pewnym stopniu nefrotoksyczna u większości pacjentów otrzymujących lek dożylnie. W dwóch badaniach prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, częstość występowania nefrotoksyczności w przypadku liposomalnej amfoterycyny B (zdefiniowanej jako wzrost stężenia kreatyniny w surowicy ponad dwukrotnie w porównaniu do wartości początkowej) była w przybliżeniu o połowę mniejsza od częstości opisywanej podczas stosowania konwencjonalnej amfoterycyny B lub w postaci kompleksu lipidowego.

W oparciu o dane pochodzące z badań klinicznych i na podstawie doniesień po wprowadzeniu liposomalnej amfoterycyny B do obrotu obserwowano następujące działania niepożądane. Częstość występowania ustalono na podstawie analizy zbiorczej danych z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem 688 pacjentów leczonych liposomalną amfoterycyną B. Częstość występowania działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu liposomalnej amfoterycyny B do obrotu określana jest jako nieznana.

Działania niepożądane zdefiniowano według klasyfikacji układów i narządów (MedDRA) i częstości występowania. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania, działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Częstość występowania działań niepożądanych określa się za pomocą następujących kategorii:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			małopłytkowość		niedokrwistość
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja anafilaktoidalna		reakcje anafilaktyczne, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipokaliemia	hiponatremia, hipokalcemia, hipomagnezemia, hiperglikemia, hiperkaliemia			
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy	drgawki		
Zaburzenia serca		tachykardia			nagłe zatrzymanie krążenia, zaburzenia rytmu serca
Zaburzenia naczyniowe		niedociśnienie tętnicze, rozszerzenie naczyń krwionośnych, zaczerwienienie twarzy			

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		duszność	skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności, wymioty	biegunka, ból brzucha			
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		nieprawidłowe wyniki badań czynnościowych wątrobowych, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wysypka			obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból pleców			rabdomioliza (związana z hipokaliemią), bóle mięśniowo-szkieletowe (opisywane jako bóle stawów lub bóle kości)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		zwiększenie stężenia kreatyniny i mocznika we krwi			niewydolność lub zaburzenia czynności nerek
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	dreszcze, gorączka	ból w klatce piersiowej			

Zakłócenia pomiarów stężenia fosforu w surowicy

Może wystąpić fałszywie dodatnie zwiększone stężenie fosforanów w surowicy, jeśli próbki pochodzące od pacjentów leczonych liposomalną amfoterycyną B analizowane są z użyciem odczynnika PHOSm (np. stosowanego w systemach Beckman Coulter, m. in. w analizatorze *Synchron LX20*).

Podczas leczenia amfoterycyną B w postaci konwencjonalnej rzadko obserwowano przejściową utratę słuchu, szumy uszne, zaburzenia widzenia i podwójne widzenie.

Po podaniu konwencjonalnej amfoterycyny B w postaci infuzji występowały również następujące działania niepożądane o nieznanej częstości występowania: zwiększone ciśnienie krwi, agranulocytoza, zaburzenia krzepnięcia krwi, eozynofilia, leukocytoza, leukopenia, encefalopatia, objawy neurologiczne, neuropatia obwodowa, moczówka prosta nerkowa, wysypka plamisto-grudkowa, świąd, złuszczenie się skóry, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, ból stawów, ból mięśni, ostra niewydolność wątroby, żółtaczk.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie określono toksyczności liposomalnej amfoterycyny B w wyniku ostrego przedawkowania, należy jednak spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych, o których wiadomo, że są związane ze zwykle stosowanymi dawkami liposomalnej amfoterycyny B (patrz punkt 4.8 Działania niepożądane).

W razie przedawkowania należy natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego. Należy dokładnie kontrolować stan kliniczny pacjenta, w tym czynność nerek i wątroby, stężenie elektrolitów w osoczu i parametry hematologiczne. Sposób postępowania z pacjentem powinien być dostosowany do potrzeb klinicznych. Hemodializa lub dializa otrzewnowa nie wpływają na eliminację amfoterycyny B.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwgrzybicze do stosowania ogólnego, antybiotyki;

Kod ATC: J02AA01

Amfoterycyna B jest makrocyclicznym, polienowym antybiotykiem przeciwgrzybiczym, wytwarzanym przez *Streptomyces nodosus*. Liposomy są zamkniętymi, kulistymi pęcherzykami zbudowanymi z różnych substancji amfifilowych, np. fosfolipidów. Fosfolipidy natychmiast po zetknięciu z roztworami wodnymi układają się w dwuwarstwową błonę. Ze względu na zawartość cząsteczek lipofilowych, amfoterycyna B może być magazynowana w dwuwarstwowej, lipidowej błonie liposomów. Amfoterycyna B wykazuje działanie grzybobójcze lub grzybostatyczne w zależności od stężenia, jakie osiąga w płynach ustrojowych oraz od wrażliwości komórek grzyba.

Uważa się, że produkt leczniczy działa przez wiązanie się ze sterolami w błonie komórkowej grzybów, w następstwie czego dochodzi do zmiany przepuszczalności, umożliwiającej swobodny przepływ znacznej liczby niewielkich cząsteczek. Ponieważ błony komórkowe u ssaków również zawierają związki z grupy steroli uważa się, że uszkodzenie komórek ludzkich i komórek grzyba po podaniu amfoterycyny B może mieć podobny mechanizm.

Mikrobiologia:

Amfoterycyna B, przeciwgrzybiczy składnik produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed, wykazuje *in vitro* silne działanie przeciw wielu gatunkom grzybów, ale nie wykazuje wpływu lub ma minimalny wpływ na bakterie i wirusy.

Przed rozpoczęciem leczenia należy pobrać próbki do badań mikrobiologicznych i innych odpowiednich badań laboratoryjnych (serologicznych, histopatologicznych), w celu identyfikacji

patogenów chorobotwórczych. Leczenie można rozpocząć przed uzyskaniem wyników posiewów i innych badań laboratoryjnych, jednak niezwłocznie po uzyskaniu wyników, leczenie przeciwzakaźne należy odpowiednio dostosować.

Wrażliwość niektórych szczepów może różnić się w zależności od położenia geograficznego i zmieniać się w czasie, dlatego ważne są lokalne informacje dotyczące wrażliwości, szczególnie podczas leczenia ciężkich zakażeń. Informacje zawarte w tabeli 1 i 2 stanowią wytyczną pomagającą określić prawdopodobieństwo wrażliwości drobnoustrojów na działanie liposomalnej amfoterycyny B. Tak, jak w przypadku wszystkich leków przeciwzakaźnych, zidentyfikowano szczepy kliniczne o zmniejszonej wrażliwości na liposomalną amfoterycynę B.

Badania wrażliwości drożdżaków i grzybów zarodnikowych wykonano zgodnie z metodologią Podkomitetu do Spraw Oznaczania Wrażliwości Przeciwgrzybiczej Europejskiego Komitetu do Spraw Oznaczania Lekowrażliwości (ang. *Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*, AFST-EUCAST) (AFST-EUCAST, Lass-Flörl i in., *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(10): 3637-41]. W tabeli 1 i 2 podano dane dotyczące wrażliwości *in vitro* (wartości MHK/MIC 90).

Tabela 1. Wrażliwość drożdżaków *in vitro* na liposomalną amfoterycynę B

Gatunki	Liczba szczepów	Zakres [$\mu\text{g/mL}$]
<i>Candida species</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
Inne		
<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

Tabela 2. Wrażliwość grzybów zarodnikowych *in vitro* na liposomalną amfoterycynę B

Gatunki	Liczba szczepów	Zakres [$\mu\text{g/mL}$]
<i>Aspergillus species</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
Zygomykozy		
<i>Rhizomucor species</i>	17	0,3-0,125
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125-1
<i>Absidia species</i>	17	0,5-2
<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>oligosporus</i>	3	0,03-0,25

<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1-4
<i>Rhizopus species</i>	12	1-4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03-0,5
<i>Mucor species</i>	11	0,03-0,5
<i>Cunninghamella species</i>	4	0,5-4
Inne		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	>8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1-2
<i>Penicillium marneffei</i>	2	0,03-0,25
<i>Penicillium species</i>	2	0,5-1
<i>Fusarium solani</i>	2	4-8
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0,03-0,5
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	1-2
<i>Curvularia lunata</i>	2	0,125-0,5
<i>Bipolaris australiensis</i>	2	0,01-0,06
<i>Rhinocladiella aquaspersa</i>	2	0,5-1

Skuteczność liposomalnej amfoterycyny B w leczeniu leishmaniozy trzewnej (wywołanej przez *Leishmania infantum* i *Leishmania donovani*) wykazano w badaniach na zwierzętach. Myszy zakażone *Leishmania infantum* leczono liposomalną amfoterycyną B w dawce 3 mg/kg mc. w 3 do 7 dawkach. We wszystkich schematach dawkowania liposomalna amfoterycyna B działała szybciej niż glukonian antymonu sodu i nie wykazywała żadnej toksyczności. U myszy zakażonych *Leishmania donovani*, liposomalna amfoterycyna B wykazywała 5-krotnie większą skuteczność i 25-krotnie mniejsze działanie toksyczne niż konwencjonalna amfoterycyna B.

Wartości graniczne badania wrażliwości

Kryteria interpretacyjne MIC (minimalnego stężenia hamującego) dla badania wrażliwości zostały ustanowione przez European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) dla amfoterycyny B. Są one wymienione tutaj:
https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność liposomalnej amfoterycyny B w leczeniu ogólnoustrojowych zakażeń grzybiczych, w leczeniu gorączki niewiadomego pochodzenia u pacjentów z neutropenią i w leczeniu leishmaniozy trzewnej, potwierdzono wieloma badaniami klinicznymi. Badania te obejmują porównawcze badania randomizowane amfoterycyny B liposomalnej i amfoterycyny B konwencjonalnej, które były stosowane w potwierdzonych zakażeniach grzybami *Aspergillus* i *Candida*, w których skuteczność obu leków była porównywalna. Zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży z gorączką neutropeniczną, u których podejrzewano zakażenie grzybicze, wyniki randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych wykazały, że liposomalna amfoterycyna B podawana w dawce 3 mg/kg mc. na dobę jest tak samo skuteczna, jak konwencjonalna amfoterycyna B. Skuteczność liposomalnej amfoterycyny B w leczeniu leishmaniozy trzewnej została jednoznacznie potwierdzona na dużej populacji pacjentów zarówno z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym, jak i u pacjentów z zaburzeniami odporności.

Inwazyjne zakażenia grzybami strzępkowymi (ang. *Invasive Filamentous Fungal Infections*, IFFI) w tym szczepami *Aspergillus spp.*: Skuteczność liposomalnej amfoterycyny B jako leku pierwszego wyboru u pacjentów z zaburzeniami odporności, głównie osób dorosłych i dzieci (w wieku > 30 dni) z neutropenią z udowodnionym lub prawdopodobnym IFFI, wykazano w dużym, prospektywnym, randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym (badanie AmBiLoad). Pacjentów obserwowano przez 12 tygodni. Standardową dawkę 3 mg/kg mc. na dobę (n = 107) porównywano z dawką nasycającą 10 mg/kg mc. na dobę (n = 94) przez 14 dni leczenia. W zmodyfikowanej analizie grupy leczonej zgodnie z założeniami (ang. *intent-to-treat*), wskaźnik odpowiedzi wynosił 50% u pacjentów w grupie dawki standardowej oraz 46% u pacjentów w grupie leczenia dawką nasycającą.

Różnice nie były statystycznie istotne. Mediana czasu do ustąpienia gorączki była zbliżona w grupie dawki standardowej i nasycającej (odpowiednio 6 i 5 dni). Dwanaście tygodni po podaniu pierwszej dawki liposomalnej amfoterycyny B, wskaźnik przeżycia wynosił 72% w grupie dawki standardowej i 59% w grupie dawki nasycającej, różnica ta nie była statystycznie istotna.

Inwazyjna drożdżycza: W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, międzynarodowym, typu *non-inferiority* badaniu klinicznym u osób dorosłych i dzieci, liposomalna amfoterycyna B (3 mg/kg mc. na dobę) była równie skuteczna jak mykafungina [100 mg na dobę (przy masie ciała >40 kg) lub 2 mg/kg mc. na dobę (przy masie ciała ≤ 40 kg)] jako lek pierwszego wyboru w leczeniu drożdżycy i drożdżycy inwazyjnej. Mediana czasu podawania liposomalnej amfoterycyny B i mykafunginy wyniosła 15 dni. Wskaźnik odpowiedzi wynosił 89,5% (170/190) w grupie liposomalnej amfoterycyny B i 89,6% (181/202) w grupie mykafunginy (analiza zgodna z protokołem) (Kuse i in., *Lancet* 2007; 369: 1519-27). Badanie przeprowadzone w podgrupie dzieci i młodzieży, do której należeli pacjenci od momentu urodzenia, w tym noworodki urodzone przedwcześnie, wykazało liczbowo większą odpowiedź w grupie leczonej liposomalną amfoterycyną B we wszystkich grupach wiekowych dzieci, z wyjątkiem przedwcześnie urodzonych. Wskaźnik odpowiedzi wynosił 88,1% (37/42) dla liposomalnej amfoterycyny B i 85,4% (35/41) dla mykafunginy (analiza grupy zgodnej z protokołem) (Queiroz-Telles i wsp., *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2008; 27(9): 1-7).

Inwazyjne mukormykozy (zygomykozy): Brak dużych randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego w mukormykozie. Trwające 15 lat, retrospektywne badanie obejmowało 59 pacjentów hematologicznych z potwierdzoną lub podejrzaną mukormykozą (zygomykozą). Leczenie okazało się skuteczne u 18 pacjentów (37%): odpowiedź na leczenie uzyskano u 9 z 39 pacjentów otrzymujących konwencjonalną amfoterycynę B (23%) i u 7 z 12 pacjentów otrzymujących liposomalną amfoterycynę B (58%) (Pagano i in., *Haematologica*. 2004; 89(2): 207-14). Grupa Robocza ds. zygomykozy Europejskiej Konfederacji Mykologii Medycznej (ang. *European Confederation of Medical Mycology*, ECMM) zebrala prospektywnie przypadki pacjentów z zygomykozą. 130 pacjentów otrzymywało liposomalną amfoterycynę B jako jedyny lek lub w skojarzeniu jako leczenie pierwszego wyboru. U pacjentów, którzy otrzymali liposomalną amfoterycynę B jako jedyny lek przeciugrzybiczy i zostali wyleczeni, mediana czasu trwania leczenia wyniosła 55 dni (zakres 14-169 dni), a mediana dawki dobowej wyniosła 5 mg/kg mc. (zakres 3-10 mg/kg mc.). Wskaźnik przeżycia wyniósł 68% (Skiada i in.; *Clin Microbiol Infect* 2011; 17(12): 1859-67).

W pilotażowym badaniu z udziałem 20 pacjentów, porównywano liposomalną amfoterycynę B (dawka ≥ 5 mg/kg mc.) stosowaną jako jedyny lek z liposomalną amfoterycyną B podawaną z deferazyroksem. Ogólny wskaźnik sukcesu (przeżycie, stabilizacja kliniczna, poprawa radiologiczna) wyniósł 67% (6 na 9 pacjentów) po 30 dniach i 56% (5 na 9 pacjentów) po 90 dniach w grupie otrzymującej liposomalną amfoterycynę B jako jedyny lek w porównaniu do 18% (2 na 11 pacjentów) po 30 i 90 dniach leczenia liposomalną amfoterycyną B podawaną z deferazyroksem (Spellberg i wsp.; *J antimicrob chemother* 2012; 67: 715-22).

W prospektywnym, pilotażowym badaniu, dotyczącym stosowania dużej dawki (10 mg/kg mc. na dobę) liposomalnej amfoterycyny B w leczeniu początkowym mukormykozy, mediana czasu trwania leczenia u pacjentów otrzymujących dawkę 10 mg/kg mc. na dobę wyniosła 13,5 dnia (zakres od 0 do 28 dni). Pierwszorzędowym punktem końcowym była skuteczność leczenia w 4. tygodniu lub na końcu leczenia (jeśli zakończyło się ono wcześniej). Odpowiedź na leczenie uzyskano u dwunastu (36%) z 33 badanych pacjentów (18% całkowitej remisji [Cr; odpowiedź całkowita], 18% częściowej remisji [Pr; odpowiedź częściowa]). Wskaźnik odpowiedzi zwiększył się do 45% w 12. tygodniu. Wskaźnik przeżycia wyniósł 62% w tygodniu 12. i 47% w tygodniu 24. (Lanternier i in.; *J Antimicrob Chemother* 2015; 70(11): 3116-23).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Profil farmakokinetyczny liposomalnej amfoterycyny B, określono na podstawie wartości całkowitego stężenia amfoterycyny B w osoczu u pacjentów onkologicznych z gorączką neutropeniczną oraz u pacjentów po przeszczepieniu szpiku kostnego, którzy otrzymywali liposomalną amfoterycynę B w infuzji dożylniej trwającej 1 godzinę w dawce od 1,0 do 7,5 mg/kg mc. raz na dobę przez 3 do 20 dni. Profil farmakokinetyczny liposomalnej amfoterycyny B różni się istotnie od opisywanego w literaturze profilu konwencjonalnej amfoterycyny B. Po podaniu liposomalnej amfoterycyny B zarówno stężenie amfoterycyny B w osoczu ($C_{\max}$) jak i ekspozycja (AUC_{0-24}) były większe niż po podaniu konwencjonalnej amfoterycyny B. Po pierwszej i po ostatniej dawce stwierdzono następujące zakresy (średnia $\pm$ odchylenie standardowe) parametrów farmakokinetycznych amfoterycyny B po podaniu liposomalnej amfoterycyny B:

$C_{\max}$	7,3 $\mu\text{g/mL}$ ($\pm 3,8$) do 83,7 $\mu\text{g/mL}$ ($\pm 43,0$)
Okres półtrwania ($T_{1/2}$)	6,3 h ($\pm 2,0$) do 10,7 h ($\pm 6,4$)
AUC_{0-24}	27 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (± 14) do 555 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (± 311)
Klirens (Cl)	11 mL/h/kg mc. (± 6) do 51 mL/h/kg mc. (± 44)
Objętość dystrybucji	0,10 L/kg mc. ($\pm 0,07$) do 0,44 L/kg mc. ($\pm 0,27$)

Nie zawsze minimalne i maksymalne wartości parametrów farmakokinetycznych osiągane są po podaniu odpowiednio najmniejszej i największej dawki. Po podaniu liposomalnej amfoterycyny B, stan równowagi (stan stacjonarny) osiągany był szybko (zwykle w ciągu 4 dni leczenia).

Wydaje się, że po podaniu pierwszej dawki liposomalnej amfoterycyny B, farmakokinetyka ma przebieg nieliniowy, tzn. stężenie amfoterycyny B w surowicy nie jest proporcjonalne do zwiększanej dawki. Przypuszcza się, że ta nieproporcjonalna odpowiedź na dawkę jest spowodowana wysyceniem układu siateczkowo-śródbłonkowego liposomalną amfoterycyną B. Po wielokrotnym podawaniu dawki od 1 do 7,5 mg/kg mc. na dobę nie dochodziło do istotnej kumulacji leku w osoczu. Objętość dystrybucji w 1. dniu i w stanie stacjonarnym wskazuje na znaczną dystrybucję w tkankach. Po wielokrotnym podawaniu, końcowy okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2\beta}$) liposomalnej amfoterycyny B wynosił około 7 godzin. Wartości mierzono w zakresie od sześciu do dziesięciu godzin. Nie prowadzono badań dotyczących wydalania liposomalnej amfoterycyny B. Nie są znane szlaki przemian metabolicznych amfoterycyny B i liposomalnej amfoterycyny B.

Ze względu na rozmiar liposomów przyjmuje się, że liposomalna amfoterycyna B nie podlega przesączaniu kłębuszkowemu i wydalaniu przez nerki, dzięki czemu unika się oddziaływania amfoterycyny B z komórkami kanalików dystalnych, a działanie nefrotoksyczne jest mniejsze niż obserwowane po podaniu konwencjonalnych postaci amfoterycyny B.

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma jednoznacznych badań dotyczących wpływu niewydolności nerek na farmakokinetykę liposomalnej amfoterycyny B. Na podstawie dostępnych danych można założyć, że nie ma konieczności dostosowywania dawkowania u pacjentów poddawanych zabiegom hemodializy lub hemofiltracji. Jednakże, jeśli to możliwe, nie powinno się podawać produktu Amphotericinum B liposomalna Tillomed w trakcie samego zabiegu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności podprzewlekłej prowadzonych na psach (jeden miesiąc), królikach (jeden miesiąc) i szczurach (trzy miesiące) otrzymujących dawki równoważne lub, w przypadku niektórych gatunków, mniejsze niż dawki terapeutyczne od 1 do 3 mg/kg mc. na dobę liposomalnej amfoterycyny B, stwierdzono toksyczny wpływ na nerki i wątrobę, które to stanowią narządy docelowe działania toksycznego amfoterycyny B.

Wykazano, że liposomalna amfoterycyna B nie powoduje działania mutagennego w komórkach bakterii ani ssaków.

Nie wykonano badań działania rakotwórczego liposomalnej amfoterycyny B.

Nie zaobserwowano negatywnego wpływu na reprodukcję samców i samic szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Fosfatydylocholina sojowa, uwodorniona
Cholesterol
Distearoilofosfatydyloglicerol
all-rac- α -Tokoferol
Sacharoza
Disodowy bursztynian sześciowodny
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny, skoncentrowany (37%) (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produkt leczniczy Amphotericinum B liposomalna Tillomed jest niezgodny z roztworami soli fizjologicznej i nie wolno go mieszać z innymi lekami ani elektrolitami.

Nie mieszać produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

5 lat

Okres ważności po rekonstytucji/rozpuszczeniu

W związku z tym, że produkt leczniczy Amphotericinum B liposomalna Tillomed nie zawiera środków konserwujących, z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast po rekonstytucji lub rozcieńczeniu.

Za czas i warunki przechowywania przed podaniem odpowiada użytkownik. Zazwyczaj, czas ten nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2-8°C, chyba że rekonstytucja została wykonana w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Jednakże, potwierdzono następujące dane dotyczące stabilności chemicznej i fizycznej produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed w trakcie użycia:

Okres ważności po rekonstytucji

Szklane fiołki przez 48 godzin w temperaturze $25 \pm 2^\circ\text{C}$, narażone na światło otoczenia.

Szklane fiołki i strzykawki polipropylenowe do 7 dni w temperaturze 2 - 8°C.

Nie zamrażać.

Częściowo zużytych fiołek NIE NALEŻY PRZECHOWYWAĆ w celu ponownego podania pacjentowi.

Okres ważności po rozcieńczeniu roztworem glukozy do wstrzykiwań
Worek infuzyjny z PVC: $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ lub $2 - 8^{\circ}\text{C}$. Nie zamrażać.

Zalecenia podano w poniższej tabeli:

Rozpuszczalnik	Stężenie	Stężenie amfoterycyny B [mg/mL]	Maksymalny czas przechowywania w temperaturze $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$	Maksymalny czas przechowywania w temperaturze $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$
Roztwór glukozy do infuzji 50 mg/mL (5%)	1:2	2,0	7 dni	72 godziny
	1:8	0,5	7 dni	72 godziny
	1:20	0,2	4 dni	24 godziny
Roztwór glukozy do infuzji 100 mg/mL (10%)	1:2	2,0	48 godzin	72 godziny
Roztwór glukozy do infuzji 200 mg/mL (20%)	1:2	2,0	48 godzin	72 godziny

Worek infuzyjny poliolefinowy: $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ lub $2-8^{\circ}\text{C}$. Nie zamrażać.

Zalecenia podano w poniższej tabeli:

Rozpuszczalnik	Stężenie	Stężenie amfoterycyny B [mg/mL]	Maksymalny czas przechowywania w temperaturze $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$	Maksymalny czas przechowywania w temperaturze $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$
Roztwór glukozy do infuzji 50 mg/mL (5%)	1:2	2,0	7 dni	24 godziny
	1:8	0,5	7 dni	24 godziny
	1:20	0,2	7 dni	24 godziny
Roztwór glukozy do infuzji 100 mg/mL (10%)	1:2	2,0	48 godzin	
	1:20	0,2	48 godzin	
Roztwór glukozy do infuzji 200 mg/mL (20%)	1:2	2,0	48 godzin	

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C .

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Amphotericinum B liposomalna Tillomed dostępny jest w 20 mL sterylnych, przezroczystych fiolkach ze szkła Typu I. Zamknięcie składa się z ciemnoszarego korka z gumy bromobutyłowej powlekanej Omniflex 3G i aluminiowego pierścienia typu flip-off ze zdejmowaną, niebieską, nietłoczoną plastikową nasadką. Jednorazowe fiolki są dostępne w tekturowych pudełkach, wraz z filtrami 5-mikronowymi.

Wielkość opakowań:

1 fiołka z 1 filtrem lub 10 fiolek z 10 filtrami.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed przystąpieniem do przygotowania produktu leczniczego do stosowania należy dokładnie przeczytać poniższy tekst.

Ze względu na wyjątkowe właściwości farmakokinetyczne, produkt leczniczy nie jest odpowiednikiem nieliposomalnych postaci amfoterycyny B.

Należy zachować ostrożność, aby nie stosować tych produktów leczniczych wymiennie, ze względu na różnice w dawkowaniu.

Produkt leczniczy Amphotericinum B liposomalna Tillomed należy poddać rekonstytucji, używając jałowej wody do wstrzykiwań (bez środka bakteriostatycznego) oraz rozcieńczać wyłącznie roztworem glukozy do infuzji 50 mg/mL (5%), 100 mg/mL (10%) lub 200 mg/mL (20%).

Produkt leczniczy Amphotericinum B liposomalna Tillomed jest niezgodny z roztworem chlorku sodu; nigdy nie wolno go rozpuszczać ani rozcieńczać w roztworach chlorku sodu, ani nie wolno podawać przez wkłucie dożylnie, którym uprzednio podawano chlorek sodu, chyba że kaniulę do podawania dożylnego przepłukano potem roztworem glukozy do infuzji 50 mg/mL (5%), 100 mg/mL (10%) lub 200 mg/mL (20%). Jeśli nie jest to możliwe, produkt leczniczy Amphotericinum B liposomalna Tillomed należy podawać przez odrębne wkłucie dożylnie.

NIE mieszać produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed z innymi lekami ani elektrolitami. Podczas przygotowywania roztworu należy ściśle przestrzegać zasad aseptyki, ponieważ ani produkt leczniczy Amphotericinum B liposomalna Tillomed, ani płyny, których należy używać do rozpuszczania i rozcieńczania, nie zawierają środków konserwujących.

Po rekonstytucji, pH wynosi od 5,0 do 6,0, a osmolalność od 200 mOsmol/kg do 400 mOsmol/kg.

Dyspersję produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed przeznaczoną do podania do infuzji przygotowuje się w następujący sposób:

1. Do każdej fiołki produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed dodać 12 mL jałowej wody do wstrzykiwań, w celu uzyskania roztworu (objętość całkowita 12,5 mL) o stężeniu amfoterycyny B wynoszącym 4 mg/mL.
2. NATYCHMIAST po dodaniu wody SILNIE WSTRZĄSAĆ FIOŁKĘ PRZEZ CO NAJMNIEJ 30 SEKUND, aby uzyskać dokładnie wymieszaną dyspersję produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed. Po rekonstytucji w wodzie do wstrzykiwań, koncentrat jest przezroczystą, żółtą dyspersją. Należy obejrzeć fiołki, czy w roztworze nie występują cząstki stałe i nadal wstrząsać, aż do uzyskania jednolitej dyspersji, ale nie dłużej niż przez 120 sekund. Nie używać dyspersji, jeśli występują w niej cząstki stałe.

3. Obliczyć ilość zrekonstruowanego produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed (stężenie 4 mg/mL) wymaganą do dalszego rozcieńczenia (patrz tabela 4).
4. Roztwór do infuzji przeznaczony do podania uzyskuje się przez rozcieńczenie produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed poddanego rekonstytucji, roztworem glukozy do infuzji 50 mg/mL (5%), 100 mg/mL (10%) lub 200 mg/mL (20%) o objętości od 1. do 19. części.
Końcowe stężenie produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed mieści się wtedy w zalecanym zakresie od 2 mg/mL do 0,2 mg/mL amfoterycyny B (patrz tabela 4).
5. Nabrać do jałowej strzykawki wyliczoną objętość zrekonstruowanego produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed. Używając dołączonego do opakowania filtra 5 µm, wstrzyknąć ją do jałowego pojemnika zawierającego wyliczoną objętość roztworu glukozy do infuzji 50 mg/mL (5%), 100 mg/mL (10%) lub 200 mg/mL (20%).

Do podawania produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed w infuzji dożylniej można stosować zintegrowany filtr membranowy. Przeciętna średnica porów filtra nie powinna być jednak mniejsza niż 1,0 µm.

Tabela 4: Przykładowe sporządzanie dyspersji produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed do infuzji w dawce 3 mg/kg mc. na dobę w 5% roztworze glukozy do infuzji

Masa ciała [kg]	Liczba potrzebnych fiolek	Ilość liposomalnej amfoterycyny B, którą należy pobrać do dalszego rozcieńczenia [mg]	Objętość liposomalnej amfoterycyny B po rekonstytucji [mL]*	Sporządzanie roztworu o stężeniu 0,2 mg/mL (rozcieńczenie 1 w 20)		Sporządzanie roztworu o stężeniu 2 mg/mL (rozcieńczenie 1 w 2)	
				Potrzebna objętość roztworu glukozy 50 mg/mL (5%) [mL]	Objętość całkowita liposomalnej amfoterycyny B z 5% roztworem glukozy [mL]	Potrzebna objętość roztworu glukozy 50 mg/mL (5%) [mL]	Objętość całkowita liposomalnej amfoterycyny B z 5% roztworem glukozy [mL]
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

* Do każdej fiołki produktu leczniczego Amphotericinum B liposomalna Tillomed (50 mg) należy dodać 12 mL wody do wstrzykiwań w celu uzyskania stężenia amfoterycyny B, wynoszącego 4 mg/mL.

Produkt leczniczy przeznaczony jest **wyłącznie do jednorazowego użycia** i wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu należy usunąć.

Otwartych fiolek nie należy przechowywać w celu ponownego podania pacjentowi.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 29231

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO