

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Amfotericin B liposomal Tillomed 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní disperzi

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 50 mg amfotericinu B v lipozomální formě.
Po rekonstituci obsahuje 1 ml koncentrátu 4 mg amfotericinu B.

Pomocné látky se známými účinky:

Jedna injekční lahvička obsahuje 213 mg hydrogenovaného sójového lecithinu a 900 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

prášek pro koncentrát pro infuzní disperzi

žlutě zbarvený sterilní lyofilizovaný prášek

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

Přípravek Amfotericin B liposomal Tillomed je indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 1 měsíce k:

- léčbě závažných systémových nebo hlubokých mykóz;
- empirické léčbě suspektních mykotických infekcí u pacientů s febrilní neutropenií.

Přípravek Amfotericin B liposomal Tillomed lze použít jako sekundární léčbu viscerální leishmaniózy (*Leishmania donovani*) u imunokompetentních pacientů a u pacientů s oslabeným imunitním systémem (např. u osob infikovaných HIV) (viz bod 4.4).

U pacientů s oslabeným imunitním systémem je nutné počítat s rekurencí. Nejsou dostupné žádné údaje o prevenci rekurence.

Je nutné zohlednit národní a mezinárodní doporučení týkající se vhodného používání antiinfekčních látek.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčbu musí zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou invazivních mykotických onemocnění.

Neekvivalence přípravků s amfotericinem:

Různé přípravky s amfotericinem (konvenční forma, lipozomální forma, lipidový komplex) nejsou z hlediska farmakodynamiky, farmakokinetiky a dávkování ekvivalentní. Z tohoto důvodu se nemají zaměňovat, aniž by byly zohledněny tyto rozdíly. Před podáním je nutné ověřit název léčivého přípravku, forma léčivé látky a dávku.

Dospělí pacienti

Léčba mykóz:

Dávka a délka trvání léčby musí být přizpůsobena individuálním potřebám každého pacienta. Léčba se obvykle zahajuje dávkou 3 mg amfotericinu B v lipozomální formě na kg tělesné hmotnosti denně. Při léčbě infekcí způsobených houbami rodu *Aspergillus* lze dávku postupně zvyšovat na 5 mg/kg/den.

Mukormykóza:

Vyhnete se pomalému zvyšování dávky. V případě postižení CNS je nutné zvážit léčbu vysokými dávkami 10 mg/kg/den. Potřebná délka trvání léčby mukormykózy má být stanovena individuálně na základě rozsahu onemocnění, možnosti kompletní chirurgické léčby, závažnosti imunokompromitace a hodnocení klinické odpovědi.

Empirická léčba pacientů s febrilní neutropenií:

Při empirické léčbě pacientů s febrilní neutropenií se suspektní mykotickou infekcí se doporučuje dávka 3 mg/kg/den.

Viscerální leishmanióza:

Je nutné dodržovat národní a mezinárodní doporučení pro léčbu. Obvyklá dávka činí 3 až 5 mg/kg/den s různými intervaly léčby. Délka trvání léčby se pohybuje mezi 10 a 38 dny v závislosti na léčebném režimu a HIV koinfekci.

Zvláštní populace

Starší pacienti:

Úprava dávky není nutná.

Renální poškození:

Lipozomální amfotericin B byl v klinických studiích podáván pacientům s renálním poškozením v dávkách od 1 do 5 mg/kg/den bez nutnosti úpravy dávky nebo intervalu dávkování (viz bod 4.4). Je nutné vyhnout se podávání během hemodialýzy nebo hemofiltrace (viz bod 5.2).

Porucha jater:

Nejsou dostupné žádné údaje, které by poskytovaly doporučení pro dávkování u pacientů s poruchou jater (viz bod 4.4).

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost amfotericinu B v lipozomální formě u dětí ve věku do 1 měsíce nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Po rekonstituci a naředění se přípravek Amfotericin B liposomal Tillomed podává formou intravenózní infuze po dobu 30–60 minut. Ke snížení rizika reakcí na infuzi lze zvážit nižší rychlost

infuze (po dobu 2 hodin), zejména při vyšších denních dávkách (viz bod 4.4). Doporučená koncentrace pro intravenózní infuzi je 0,2–2 mg/ml amfotericinu B ve formě přípravku Amfotericin B liposomal Tillomed. Amfotericin B ve formě amfotericinu B v lipozomální formě byl podáván v kumulativních dávkách 16,8 g po dobu 3 měsíců, aniž by způsobil jakékoli toxické reakce.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3. Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, sóju, arašídý nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Anafylaxe a anafylaktoidní reakce

U amfotericinu B v lipozomální formě byly hlášeny anafylaktické a anafylaktoidní reakce. V případě závažné anafylaktické/anafylaktoidní reakce musí být infuzi okamžitě zastavena a pacientovi nesmí být dále podány žádné další infuze přípravku Amfotericin B liposomal Tillomed.

Reakce na infuzi

Při podávání léčivých přípravků obsahujících amfotericin B, včetně přípravku Amfotericin B liposomal Tillomed, se mohou vyskytnout další závažné reakce na infuzi (viz bod 4.8). Přestože reakce na infuzi nejsou obvykle závažné, u pacientů léčených přípravkem Amfotericin B liposomal Tillomed mají být přijata odpovídající opatření k jejich prevenci nebo léčbě. Při prevenci a léčbě se osvědčila nižší rychlost infuze (po dobu 2 hodin) a běžné podávání difenhydraminu, paracetamolu, pethidinu a/nebo hydrokortisonu.

Renální toxicita

Bylo prokázáno, že lipozomální amfotericin B je podstatně méně toxický než konvenční amfotericin B, zejména z hlediska nefrotoxicity; přesto se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, včetně renálních nežádoucích účinků.

Ve studiích porovnávajících lipozomální amfotericin B v dávce 3 mg/kg denně s vyššími dávkami (5, 6 nebo 10 mg/kg denně) bylo zjištěno, že výskyt zvýšeného hladiny kreatininu v séru, hypokalemie a hypomagnesemie byl výrazně vyšší ve skupinách s vyššími dávkami.

Má být prováděno pravidelné laboratorní hodnocení elektrolytů v séru, zejména draslíku a hořčíku, a také renálních, jaterních a hematopoetických funkcí. Vzhledem k riziku hypokalemie může být v průběhu podávání amfotericinu B v lipozomální formě nutná vhodná suplementace draslíku. Při klinicky významném zhoršení funkce ledvin nebo jiných parametrů, je nutné zvážit snížení dávky, přerušení léčby nebo její ukončení. Byly hlášeny případy hyperkalemie (některé z nich vedly k srdečním arytmiím a srdeční zástavě). Většina těchto případů se vyskytla u pacientů s renálním poškozením, některé případy po suplementaci draslíku u pacientů s předchozí hypokalemií. Před zahájením léčby a v jejím průběhu proto má být měřena funkce ledvin a laboratorně hodnocen draslík. To je obzvláště důležité u pacientů s existujícím onemocněním ledvin, u kterých už došlo k selhání ledvin, nebo u pacientů, kteří současně užívají nefrotoxické léčivé přípravky (viz bod 4.5).

Plicní toxicita

Akutní plicní toxicita byla hlášena u pacientů, kteří dostávali konvenční amfotericin B (jako komplex s deoxycholátem sodným) během transfuze leukocytů nebo krátce po ní. Z tohoto důvodu se doporučuje po této události infuze co nejdříve odložit a pokračovat v monitorování plicní funkce.

Viscerální leishmanióza

Vzhledem k velmi omezeným údajům z klinických studií o použití amfotericinu B v lipozomální formě u viscerální leishmaniózy je v současnosti doporučeno jeho použití pouze jako sekundární léčby.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce/dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Pediatrická populace

Vzhledem k nedostatku údajů o bezpečnosti a účinnosti se užívání amfotericinu B v lipozomální formě u dětí mladších než jeden měsíc nedoporučuje.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

U amfotericinu B v lipozomální formě nebyly provedeny žádné studie interakcí. Je však známo, že následující léčivé přípravky interagují s amfotericinem B a pravděpodobně tedy také s lipozomálním amfotericinem B:

Nefrotoxické léčivé přípravky: Současné podávání amfotericinu B v lipozomální formě s jinými nefrotoxickými léčivými přípravky (např. cyklosporinem, aminoglykosidy a pentamidinem) může u některých pacientů zvýšit riziko léky indukované nefrotoxicity. Nefrotoxické účinky spojené se současným podáváním cyklosporinu a/nebo aminoglykosidů s lipozomálním amfotericinem B však byly pozorovány výrazně méně často než při současném podávání konvenčního amfotericinu B. U pacientů, kteří dostávají lipozomální amfotericin B současně s jinými nefrotoxickými léčivými přípravky, se doporučuje pravidelné monitorování funkce ledvin.

Kortikosteroidy, kortikotropin (ACTH) a diuretika: Současné používání kortikosteroidů, kortikotropinu (ACTH) a diuretik (klíčkových a thiazidových diuretik) může zhoršit hypokalemii.

Digitalisové glykosidy: Hypokalemie indukovaná amfotericinem B v lipozomální formě může zhoršit toxicitu digitalisu.

Svalová relaxancia: Hypokalemie indukovaná amfotericinem B v lipozomální formě může zesílit kurariformní účinek se podobající účinek relaxancií kosterního svalstva (např. tubokurarinu).

Antimykotika: Současné podávání flucytosinu může zvýšit jeho toxicitu, protože může dojít ke zvýšení jeho buněčného vylučování a/nebo ke zhoršení renálního vylučování.

Cytostatika: Současné používání cytostatik může zvýšit riziko nefrotoxicity, bronchospasmu a hypotenze. Cytostatika mají být používána s opatrností.

Transfuze leukocytů: Akutní plicní toxicita byla hlášena u pacientů, kteří dostávali konvenční amfotericin B (jako komplex s deoxycholátem sodným) během transfuze leukocytů nebo krátce po ní. Z tohoto důvodu se doporučuje po této události infuze co nejdříve odložit a pokračovat v monitorování funkce plic.

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Studie teratogenity na potkanech a králících ukázaly, že amfotericin B v lipozomální formě nemá u těchto druhů teratogenní účinky (viz bod 5.3).

Bezpečnost amfotericinu B v lipozomální formě u těhotných žen nebyla stanovena. Amfotericin B v lipozomální formě má být během těhotenství používán pouze v případě, že možný přínos převažuje nad možným rizikem pro matku a plod.

Systémové mykotické infekce byly úspěšně léčeny konvenčním amfotericinem B bez zjevného vlivu na plod, avšak počet hlášených případů není dostatečný k vyvození závěru o bezpečnosti amfotericinu B v lipozomální formě v těhotenství.

Kojení

Není známo, zda se amfotericin B vylučuje do lidského mateřského mléka. Rozhodnutí, zda během léčby lipozomálním amfotericinem B kojit, má zohlednit možná rizika pro dítě, přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Amfotericin B liposomal Tillomed pro matku.

Fertilita

U potkanů nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky na reprodukční schopnosti samců ani samic (viz bod 5.3).

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinky amfotericinu B v lipozomální formě na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Některé z níže uvedených nežádoucích účinků amfotericinu B v lipozomální formě však mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8. Nežádoucí účinky

Horečka a zimnice jsou velmi časté reakce na infuzi, které se očekávají při podání amfotericinu B v lipozomální formě.

Méně časté reakce na infuzi mohou zahrnovat jeden nebo více z následujících příznaků: tíseň nebo bolest na hrudi, dyspnoe, bronchospasmus, zrudnutí, tachykardie, hypotenze a muskuloskeletální bolest (popisovaná jako artralgie, bolest zad nebo bolest kostí). Tyto nežádoucí účinky obvykle rychle odezní po ukončení infuze a nemusí se opakovat při dalších dávkách, nebo mohou být zcela nepřítomné, pokud je infuze podávána pomalou rychlostí (po dobu 2 hodin). Vzniku reakcí na infuzi lze předcházet premedikací. Závažné reakce na infuzi však mohou vyžadovat trvalé ukončení léčby lipozomálním amfotericinem B (viz bod 4.4).

Ve dvou dvojitě zaslepených komparativních studiích byl výskyt reakcí na infuzi u pacientů léčených lipozomálním amfotericinem B významně nižší než u pacientů, kteří dostávali konvenční amfotericin B nebo amfotericin B ve formě lipidového komplexu.

Souhrnné údaje z randomizovaných a kontrolovaných klinických studií zahrnujících více než 1 000 pacientů, které porovnávaly lipozomální amfotericin B s konvenčním amfotericinem B, ukázaly, že nežádoucí účinky byly u pacientů léčených lipozomálním amfotericinem B významně méně závažné a významně méně časté než u pacientů, kteří dostávali konvenční amfotericin B.

Konvenční amfotericin B je do určité míry nefrotoxický u většiny pacientů, kteří dostávají lék intravenózně. Ve dvou dvojitě zaslepených studiích byla incidence nefrotoxicity u amfotericinu B v lipozomální formě (definované jako zvýšení kreatininu v séru o více než dvojnásobek výchozí hodnoty) přibližně poloviční ve srovnání s konvenčním amfotericinem B nebo lipidovým komplexem amfotericinu B.

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány u amfotericinu B v lipozomální formě na základě údajů z klinických studií a zkušeností po uvedení na trh. Frekvence je založena na analýze souhrnných údajů z klinických studií zahrnujících 688 pacientů léčených lipozomálním amfotericinem B. Frekvence výskytu zjištěných nežádoucích účinků zaznamenaných ze zkušeností po uvedení na trh není známa.

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů (MeDRA) a frekvence výskytu. V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Frekvence výskytu nežádoucích účinků je založena na následujících kategoriích:

Velmi časté	($\geq 1/10$)
Časté	($\geq 1/100$ až $< 1/10$)
Méně časté	($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)
Vzácné	($\geq 1/10\ 000$ až $\leq 1/1\ 000$)
Velmi vzácné	($< 1/10\ 000$)
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy krve a lymfatického systému			trombocytopenie		anémie
Poruchy imunitního systému			anafylaktoidní reakce		anafylaktické reakce, hypersenzitivita
Poruchy metabolismus a výživy	hypokalemie	hyponatremie, hypokalcemie, hypomagnesemie, hyperglykemie hyperkalemie			
Poruchy nervového systému		bolest hlavy	křeče		
Srdeční poruchy		tachykardie			srdeční zástava, arytmie
Cévní poruchy		hypotenze, vazodilatace, zrudnutí			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		dyspnoe	bronchospasmus		
Gastrointestinální poruchy	nauzea, zvracení	průjem, bolest břicha			
Poruchy jater a žlučových cest		abnormální funkční jaterní testy, hyperbilirubinemie, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy			
Poruchy kůže a podkožní tkáň		vyrážka			angioneurotický edém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		bolest zad			rhabdomyolýza (spojená s hypokalemií), muskuloskeletální bolest (popisovaná jako artralgie nebo bolest kostí)
Poruchy ledvin a močových cest		zvýšení hladiny kreatininu a močoviny v krvi			selhání ledvin, renální insuficience
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	zimnice, horečka	bolest na hrudi			

Interference s f testy stanovujícími hladinu fosfátů:

Při analýze vzorků od pacientů, kteří dostávají lipozomální amfotericin B, pomocí testu PHOSm (např. používaného v analyzátoch Beckman Coulter se systémem *Synchron LX20*) se mohou vyskytnout nesprávně zvýšené hladiny fosfátů v séru.

Během léčby konvenčním amfotericinem B byly ve vzácných případech pozorovány přechodná ztráta sluchu, tinitus, poruchy zraku a diplopie.

Po infuzích konvenčního amfotericinu B se rovněž vyskytly následující nežádoucí účinky, jejichž frekvence není známa: zvýšení krevního tlaku, agranulocytóza, poruchy srážlivosti krve, eozinofilie, leukocytóza, leukopenie, encefalopatie, neurologické symptomy, periferní neuropatie, nefrogenní diabetes insipidus, makulopapulózní exantém, svědění, exfoliace kůže, toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, artralgie, myalgie, akutní jaterní selhání, ikterus.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení:

webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

email: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9. Předávkování

Toxicita amfotericinu B v lipozomální formě v důsledku akutního předávkování nebyla stanovena, nicméně se očekávají nežádoucí účinky, které jsou známy v souvislosti s normálními dávkami amfotericinu B v lipozomální formě (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

V případě předávkování musí být podávání okamžitě přerušeno. Klinický stav pacienta včetně renálních a jaterních funkcí, elektrolytů v séru a hematologického stavu musí být pečlivě monitorován. Pacienti mají být léčeni podle klinických potřeb. Nezdá se, že by hemodialýza nebo peritoneální dialýza měly vliv na eliminaci amfotericinu B v lipozomální formě.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antimykotika pro systémovou aplikaci, antimykotická antibiotika; ATC kód: J02AA01.

Amfotericin B je makrocyclické polyenové antimykotické antibiotikum produkované bakteriemi *Streptomyces nodosus*. Lipozomy jsou uzavřené, kulovité vezikuly vytvořené z různých amfifilních látek, jako jsou fosfolipidy. Fosfolipidy se uspořádávají do dvojité membrány, jakmile přijdou do styku s vodnými roztoky. Vzhledem k obsahu lipofilních molekul může být amfotericin B uložen v lipidové dvojité membráně lipozomů. V závislosti na koncentraci získané v tělních tekutinách a citlivosti houby působí amfotericin B fungistaticky nebo fungicidně.

Předpokládá se, že účinek léku spočívá v navázání na steroly v buněčné membráně hub, čímž dochází ke změně propustnosti membrány a umožnění různým malým molekulám pronikat membránou. Vzhledem k tomu, že buňky savců také obsahují steroly, předpokládá se, že buněčné poškození způsobené amfotericinem B u lidí a hub je založeno na podobných mechanismech.

Mikrobiologie:

Amfotericin B, antimykotická složka přípravku Amfotericin B liposomal Tillomed, vykazuje *in vitro* silnou aktivitu proti široké škále druhů hub, ale nemá žádný nebo má minimální účinek na bakterie a viry.

Před zahájením léčby mají být odebrány vzorky na mykotickou kultivaci a další relevantní laboratorní testy (sérologie, histopatologie) za účelem identifikace původců onemocnění. Léčbu lze zahájit i před známými výsledky kultivací a dalších laboratorních testů; jakmile jsou výsledky k dispozici, má být antiinfekční léčba odpovídajícím způsobem upravena.

Citlivost vybraných druhů se může lišit geograficky i v čase a regionální informace o citlivosti jsou žádoucí, zejména při léčbě závažných infekcí. Informace uvedené v tabulkách 1 a 2 mají sloužit jako vodítko pro pravděpodobnost, zda mikroorganismy budou nebo nebudou citlivé na lipozomální amfotericin B. Stejně jako u všech antimikrobiálních látek byly identifikovány klinické izoláty se sníženou citlivostí na lipozomální amfotericin B.

Testování citlivosti na kvasinky a sporulující plísně bylo provedeno podle podvýboru pro stanovení antimykotické citlivosti Evropského výboru pro stanovení antimikrobiální citlivosti (AFST-EUCAST, Lass-Flörl et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008; 52(10): 3637-41). Údaje o citlivosti *in vitro* (hodnoty MHK/MIC 90) viz tabulky 1 a 2.

Tabulka 1. Citlivost kvasinek *in vitro* na lipozomální amfotericin B

Druh	Počet izolátů	Rozmezí [$\mu\text{g/ml}$]
<i>Candida</i> spp.		
<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
Jiné		
<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

Tabulka 2. Citlivost plísni *in vitro* na lipozomální amfotericin B

Druh	Počet izolátů	Rozmezí [$\mu\text{g/ml}$]
<i>Aspergillus</i> spp.		
<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
Zygomycetes		
<i>Rhizomucor</i> spp.	17	0,3–0,125
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125–1
<i>Absidia</i> spp.	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> spp.	12	1–4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03–0,5
<i>Mucor</i> spp.	11	0,03–0,5
<i>Cunninghamella</i> spp.	4	0,5–4
Jiné		
<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> spp.	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

Lipozomální amfotericin B prokázal ve studiích na zvířatech účinnost při léčbě viscerální leishmaniózy (způsobené patogeny *Leishmania infantum* a *Leishmania donovani*). Myši infikované patogenem *Leishmania infantum* byly léčeny lipozomálním amfotericinem B v dávce 3 mg/kg podané ve 3 až 7 dávkách. Všechny dávkovací režimy působily u myši rychleji než natrium-stibogluconát a nebyla pozorována žádná toxicita. U myši infikovaných patogenem *Leishmania donovani* byl lipozomální amfotericin B 5krát účinnější a 25krát méně toxický než konvenční amfotericin B.

Hraniční hodnoty při testování citlivosti

EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) stanovil pro testování citlivosti tato kritéria interpretace minimální inhibiční koncentrace (MIC) amfotericinu:

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost amfotericinu B v lipozomální formě byla prokázána v řadě klinických studií při léčbě systémových mykotických infekcí, při léčbě horečky neznámého původu u pacientů s neutropenií a při léčbě viscerální leishmaniózy. Tyto studie zahrnují komparativní randomizované studie amfotericinu B v lipozomální formě a konvenčního amfotericinu B u potvrzených infekcí způsobených druhy *Aspergillus* a *Candida*, v nichž byla účinnost obou léků srovnatelná. U dospělých i pediatrických pacientů s febrilní neutropenií a podezřením na mykotickou infekci výsledky randomizované, dvojitě zaslepené klinické studie prokázaly, že lipozomální amfotericin B podávaný v dávce 3 mg/kg/den je stejně účinný jako konvenční amfotericin B. Účinnost amfotericinu B v lipozomální formě při léčbě viscerální leishmaniózy byla jasně prokázána u rozsáhlé populace imunokompetentních i imunokompromitovaných pacientů.

Invazivní mykotické infekce způsobené filamentózními plísněmi (IFFI), včetně *Aspergillus spp.*: Účinnost amfotericinu B v lipozomální formě při primární léčbě potvrzených nebo pravděpodobných IFFI byla prokázána v rozsáhlé, prospektivní, randomizované, multicentrické studii (studie AmBiLoad) u imunokompromitovaných, převážně dospělých, dospívajících a dětí (> 30 dní) s neutropenií. Pacienti byli sledováni po dobu 12 týdnů. Standardní dávka 3 mg/kg/den (n = 107) byla porovnána s režimem úvodní dávky 10 mg/kg/den (n = 94) během prvních 14 dnů léčby. Míra odpovědi v modifikovaném souboru analýzy se záměrem léčit (intent-to-treat) byla 50 % u pacientů se standardním dávkováním a 46 % u režimu s úvodní dávkou. Rozdíly nebyly statisticky významné. Medián doby do odeznění horečky byl podobný u standardního dávkovacího režimu i u režimu s úvodní dávkou (6, resp. 5 dní). Dvanáct týdnů po prvním podání amfotericinu B v lipozomální formě byla míra přežití 72 % při standardním dávkování a 59 % v režimu s úvodní dávkou, přičemž tento rozdíl nebyl statisticky významný.

Invazivní kandidóza: V randomizované, dvojitě zaslepené, mezinárodní non-inferiorní studii u dospělých a pediatrické populace byl lipozomální amfotericin B (3 mg/kg/den) jako primární léčba kandidemie nebo invazivní kandidózy stejně účinný jako mikafungin (100 mg/den [tělesná hmotnost > 40 kg] nebo 2 mg/kg/den [tělesná hmotnost ≤ 40 kg]). Lipozomální amfotericin B a mikafungin byly podávány po dobu s mediánem 15 dnů. Míra odpovědi byla 89,5 % (170/190) ve skupině s lipozomálním amfotericinem B a 89,6 % (181/202) ve skupině s mikafunginem (podle soubor protokolu analýzy) (Kuse et al., Lancet 2007; 369: 1519-27). Pediatrická podstudie zahrnující pacienty od narození, včetně nedonošených dětí, ukázala početně vyšší míru odpovědi u pacientů všech věkových kategorií léčených amfotericinu B v lipozomální formě, s výjimkou nedonošených dětí. Míra odpovědi byla 88,1 % (37/42) u amfotericinu B v lipozomální formě a 85,4 % (35/41) u mikafunginu (podle soubor protokolu analýzy) (Queiroz-Zelles et al., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9): 1-7)

Invazivní mukormykóza (zygomykóza): V oblasti mukormykózy neexistují žádné rozsáhlé randomizované klinické studie. V retrospektivní studii prováděné po dobu 15 let bylo zahrnuto 59 hematologických pacientů s potvrzenou nebo suspektní mukormykózou (zygomykózou). Léčba byla úspěšná u 18 pacientů (37 %): odpověď na léčbu byla zaznamenána u 9 z 39 pacientů, kteří dostávali konvenční amfotericin B (23 %), a u 7 z 12 pacientů, kteří dostávali lipozomální amfotericin B (58 %) (Pagano et al., Haematologica 2004; 89(2): 207-14). Pracovní skupina pro zygomykózu Evropské konfederace lékařské mykologie (ECMM) prospektivně shromáždila případy pacientů se zygomykózou. U 130 pacientů byl podáván lipozomální amfotericin B buď samostatně, nebo v kombinaci jako léčba první linie. U pacientů, kteří dostávali lipozomální amfotericin B jako jediný antimykotický lék a u nichž došlo k vyléčení, byl medián délky léčby 55 dní (rozmezí 14–169 dní) a medián denní dávky 5 mg/kg (rozmezí 3–10 mg/kg). Míra přežití byla 68 % (Skiada et al.; Clin Microbiol Infect 2011; 17 (12): 1859-67).

V pilotní studii zahrnující 20 pacientů byl porovnáván samotný lipozomální amfotericin B (dávky ≥ 5 mg/kg) s lipozomálním amfotericinem B v kombinaci s deferasiroxem. Celková úspěšnost (přežití, stabilní klinický stav, radiologické zlepšení) byla 67 % (6 z 9 pacientů) po 30 dnech a 56 % (5

z 9 pacientů) po 90 dnech ve skupině, která dostávala samotný lipozomální amfotericin B, vždy ve srovnání s 18 % (2 z 11 pacientů) po 30 a 90 dnech s lipozomálním amfotericinem B v kombinaci s deferasiroxem (Spellberg et al.; J antimicrob chemother 2012; 67: 715-22).

V prospektivní pilotní studii s vysokými dávkami (10 mg/kg/den) amfotericinu B v lipozomální formě pro počáteční léčbu mukormykózy byl medián délky léčby u pacientů dostávajících 10 mg/kg/den 13,5 dne (rozmezí 0–28 dnů). Primárním cílovým parametrem byla úspěšnost léčby ve 4. týdnu nebo na konci léčby (pokud nastal dříve). U dvanácti (36 %) z 33 hodnotitelných pacientů byla zaznamenána odpověď na léčbu (u 18 % úplná remise [Cr; úplná odezva], u 18 % částečná remise [Pr; částečná odpověď]). Míra odpovědi se zvýšila na 45 % ve 12. týdnu. Míra přežití byla 62 % ve 12. týdnu a 47 % ve 24. týdnu (Lanternier et al.; J Antimicrob Chemother 2015; 70(11): 3116-23).

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetický profil amfotericinu B v lipozomální formě, stanovený na základě celkových plazmatických koncentrací amfotericinu B, byl určen u onkologických pacientů s febrilní neutropenií a u pacientů po transplantaci kostní dřeně, kteří dostávali hodinovou infuzi amfotericinu B v lipozomální formě v dávkách 1–7,5 mg/kg/den po dobu 3 až 20 dnů. Farmakokinetický profil amfotericinu B v lipozomální formě se významně liší od údajů uvedených v literatuře pro konvenční lékové formy amfotericinu B: Jak plazmatická koncentrace (C_{max}), tak expozice (AUC_{0-24}) byly po podání amfotericinu B v lipozomální formě vyšší než po podání konvenčního amfotericinu B. Farmakokinetické parametry amfotericinu B v lipozomální formě po podání první a poslední dávky (průměr \pm směrodatná odchylka) se pohybovaly v následujících rozmezích:

C_{max}	7,3 μ g/ml (\pm 3,8) až 83,7 μ g/ml (\pm 43,0)
Poločas rozpadu ($t_{1/2}$)	6,3 hod (\pm 2,0) až 10,7 hod (\pm 6,4)
AUC_{0-24}	27 μ g.hod/ml (\pm 14) až 555 μ g.hod/ml (\pm 311)
Clearance (Cl)	11 ml/hod/kg (\pm 6) až 51 ml/hod/kg (\pm 44)
Distribuční objem	0,10 l/kg (\pm 0,07) až 0,44 l/kg (\pm 0,27)

Minimální a maximální farmakokinetické hodnoty nebyly nutně stanoveny ve vztahu k příslušným minimálním a maximálním dávkám. Po podání amfotericinu B v lipozomální formě bylo rychle (obvykle po 4 dnech léčby) dosaženo rovnovážného stavu.

Farmakokinetika amfotericinu B v lipozomální formě po podání první dávky se nejeví jako lineární, což znamená, že sérové koncentrace amfotericinu B v lipozomální formě nejsou úměrně zvýšené dávkou. Předpokládá se, že tento neúměrný vztah mezi dávkou a odpovědí je způsoben saturací retikuloendoteliální clearance amfotericinu B v lipozomální formě. Po opakovaném podávání dávek 1 až 7,5 mg/kg/den nedošlo k významné kumulaci léku v plazmě. Distribuční objem v 1. den a v ustáleném stavu naznačuje, že lipozomální amfotericin B je rozsáhle distribuován do tkání. Terminální poločas ($t_{1/2\beta}$) amfotericinu B v lipozomální formě po opakovaném podání byl přibližně 7 hodin. Hodnoty byly měřeny v rozmezí od šesti do deseti hodin. Vylučování amfotericinu B v lipozomální formě nebylo studováno. Metabolické cesty amfotericinu B a amfotericinu B v lipozomální formě nejsou známy.

Na základě velikosti lipozomů se předpokládá, že lipozomální amfotericin B nepodléhá glomerulární filtraci ani není vylučován ledvinami, čímž se zamezuje interakci amfotericinu B s buňkami distálních tubulů a snižuje se riziko nefrotoxicity, které je pozorováno u konvenčních lékových forem amfotericinu B.

Porucha funkce ledvin

Účinek poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku amfotericinu B v lipozomální formě nebyl explicitně studován. Na základě dostupných údajů lze předpokládat, že u pacientů podstupujících hemodialýzu nebo hemofiltraci není nutná úprava dávky. Přesto by však přípravek Amfotericin B liposomal Tillomed neměl být, pokud možno, podáván během vlastní procedury.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích subchronické toxicity na psech (jednoměsíční), králících (jednoměsíční) a potkanech (tříměsíční) v dávkách odpovídajících nebo – u některých druhů – nižších než klinické terapeutické dávky 1 až 3 mg/kg/den byla toxicita amfotericinu B v lipozomální formě zaměřena na játra a ledviny – tedy orgány, které jsou cílovými orgány toxicity u amfotericinu B.

Bylo prokázáno, že lipozomální amfotericin B není mutagenní v bakteriálních a savčích systémech.

Nebyly provedeny studie karcinogenity s lipozomálním amfotericinem B.

U potkanů nebyly zaznamenány žádné nežádoucí účinky na reprodukční schopnosti samců ani samic.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Hydrogenovaný sójový lecithin
Cholesterol
Distearoylfosfatidylglycerol
Tokoferol-alfa
Sacharóza
Dinatrium-sukcinát
Hydroxid sodný (E 524) (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)

6.2. Inkompatibility

Přípravek Amfotericin B liposomal Tillomed je inkompatibilní s fyziologickými roztoky a nesmí se mísit s jinými léčivými přípravky nebo elektrolyty.

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3. Doba použitelnosti

5 let

Doba použitelnosti po rekonstituci/naředění

Z mikrobiologického hlediska má být rekonstituovaný nebo naředěný léčivý přípravek použit okamžitě vzhledem k tomu, že neobsahuje žádné bakteriostatické látky.

Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchování přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně nemá být doba delší než 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C, pokud rekonstituce/ředění (atd.) neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Nicméně u přípravku Amfotericin B liposomal Tillomed byla prokázána následující chemická a fyzikální stabilita před použitím:

Doba použitelnosti po rekonstituci

Skleněné lahvičky po dobu 48 hodin při teplotě 25 °C ± 2 °C vystavené okolnímu světlu.

Skleněné lahvičky a polypropylenové injekční stříkačky po dobu až 7 dní při teplotě 2 °C – 8 °C.

Chraňte před mrazem.

Částečně použité injekční lahvičky NEUCHOVÁVEJTE k pozdějšímu použití u pacientů.

Doba použitelnosti po naředění injekčním roztokem glukózy

Infuzní PVC vak: $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ nebo $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$. Chraňte před mrazem.

Tabulka níže uvádí doporučení:

Ředidlo	Koncentrace	Koncentrace amfotericinu B mg/ml	Maximální doba uchování při teplotě $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$	Maximální doba uchování při teplotě $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$
Infuzní roztok glukózy 50 mg/ml (5%)	1:2	2,0	7 dní	72 hodin
	1:8	0,5	7 dní	72 hodin
	1:20	0,2	4 dny	24 hodin
Infuzní roztok glukózy 100 mg/ml (10%)	1:2	2,0	48 hodin	72 hodin
Infuzní roztok glukózy 200 mg/ml (20%)	1:2	2,0	48 hodin	72 hodin

Infuzní polyolefinové vaky: $25 \pm 2\text{ °C}$ nebo $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$. Chraňte před mrazem.

Tabulka níže uvádí doporučení:

Ředidlo	Koncentrace	Koncentrace amfotericinu B mg/ml	Maximální doba uchování při teplotě $2\text{ °C} - 8\text{ °C}$	Maximální doba uchování při teplotě $25\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$
Infuzní roztok glukózy 50 mg/ml (5%)	1:2	2,0	7 dní	24 hodin
	1:8	0,5	7 dní	24 hodin
	1:20	0,2	7 dní	24 hodin
Infuzní roztok glukózy 100 mg/ml (10%)	1:2	2,0	48 hodin	
	1:20	0,2	48 hodin	
Infuzní roztok glukózy 200 mg/ml (20%)	1:2	2,0	48 hodin	

6.4. Zvláštní opatření pro uchování

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C .

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Přípravek Amfotericin B liposomal Tillomed je dodáván ve 20ml sterilních lahvičkách z čirého skla třídy I. Uzávěr tvoří tmavě šedá brombutylová pryžová zátka potažená omniflexem 3G a hliníkový odtrhovací těsnicí kroužek opatřený modrým odnímatelným plastovým krytem bez reliéfu. Injekční lahvičky k jednorázovému použití jsou k dispozici v krabičkách s 5mikronovými filtry.

Velikosti balení:

1 injekční lahvička s 1 filtrem a 10 injekčních lahviček s 10 filtry.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Před zahájením přípravy si pozorně přečtěte celý tento bod.

Vzhledem k jedinečným farmakokinetickým vlastnostem není tento přípravek ekvivalentní s nelipozomálními formami amfotericinu B.

Je nutné dbát opatrnosti, aby nedocházelo k mísení těchto přípravků, protože jejich dávkování se liší.

Přípravek Amfotericin B liposomal Tillomed se musí rekonstituovat sterilní vodou pro injekci (bez antibakteriálních látek) a naředit pouze infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%), 100 mg/ml (10%) nebo 200 mg/ml (20%).

Přípravek Amfotericin B liposomal Tillomed není kompatibilní s roztokem chloridu sodného; nikdy jej nerozpouštějte ani neřeďte roztokem chloridu sodného a nepodávejte intravenózní linkou dříve použitou pro chlorid sodný, pokud tato nebyla nejprve propláchnuta infuzním roztokem glukózy 50 mg/ml (5%), 100 mg/ml (10%) nebo 200 mg/ml (20%). Pokud proplach není proveditelný, přípravek Amfotericin B liposomal Tillomed musí být podán samostatnou linkou. Přípravek Amfotericin B liposomal Tillomed se NESMÍ mísit s jinými léčivými přípravky nebo elektrolyty. Při všech pracovních krocích používejte aseptickou techniku, protože přípravek Amfotericin B liposomal Tillomed ani uvedené roztoky k rozpouštění a ředění neobsahují konzervační látky.

Po rekonstituci je hodnota pH mezi 5,0 a 6,0 a osmolalita mezi 200 mosmol/kg až 400 mosmol/kg.

Disperze přípravku Amfotericin B liposomal Tillomed připravená k infuzi se připravuje následujícím způsobem:

1. Do lahvičky přípravku Amfotericin B liposomal Tillomed vstříkněte 12 ml sterilní vody pro injekci, čímž získáte roztok obsahující amfotericin B (celkový objem 12,5 ml) o koncentraci 4 mg/ml.
2. **IHNED** po přidání vody **SILNĚ PROTŘEPÁVEJTE LAHVIČKU/LAHVIČKY PO DOBU ALESPON 30 SEKUND**, aby se přípravek Amfotericin B liposomal Tillomed zcela rozpustil. Po rekonstituci vodou pro injekci je koncentrát průsvitnou, žlutou disperzí. Vizuálně zkontrolujte, zda lahvička neobsahuje pevné částice, a pokračujte v protřepávání, dokud nedosáhnete úplné disperze, nejdéle však 120 sekund. Disperze se nesmí použít, pokud jsou patrné známky vysrážení částic.
3. Vypočítejte potřebné množství rekonstituovaného přípravku Amfotericin B liposomal Tillomed (koncentrace 4 mg/ml), které má být dále naředěno (viz tabulka 4).
4. Infuzní disperze připravená k použití se získá naředěním rekonstituovaného přípravku Amfotericin B liposomal Tillomed 1 až 19 díly infuzního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%), 100 mg/ml (10%) nebo 200 mg/ml (20%).

Konečná koncentrace amfotericinu B je tedy v doporučeném rozmezí 2,0–0,2 mg/ml jako přípravku Amfotericin B liposomal Tillomed (viz tabulka 4).

5. Do sterilní injekční stříkačky natáhněte požadovaný objem rekonstituovaného přípravku Amfotericin B liposomal Tillomed a přeneste do sterilní nádoby s požadovaným množstvím infuzního roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%), 100 mg/ml (10%) nebo 200 mg/ml (20%) pomocí přiloženého 5µm filtru.

Pro intravenózní infuzi přípravku Amfotericin B liposomal Tillomed lze použít integrovaný membránový filtr. Průměr pórů filtru však nemá být alespoň 1,0 µm.

Tabulka 4: Příklad přípravy infuzní disperze přípravku Amfotericin B liposomal Tillomed při dávce 3 mg/kg/den v infuzním roztoku glukózy o koncentraci 50 mg/ml (5%).

Tělesná hmotnost (kg)	Počet potřebných lahviček	Množství amfotericinu B v lipozomální formě (mg) k odběru k dalšímu ředění	Objem rekonstituovaného amfotericinu B v lipozomální formě (ml)*	Připravte koncentraci 0,2 mg/ml (poměr ředění 1:20)		Připravte koncentraci 2,0 mg/ml (poměr ředění 1:2)	
				Potřebný objem roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) (ml)	Celkový objem (ml; amfotericin B v lipozomální formě plus roztok glukózy 50 mg/ml (5%))	Potřebný objem roztoku glukózy 50 mg/ml (5%) (ml)	Celkový objem (ml; amfotericin B v lipozomální formě plus roztok glukózy 50 mg/ml (5%))
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

* Jedna injekční lahvička přípravku Amfotericin B liposomal Tillomed (50 mg) se rekonstruuje 12 ml vody pro injekci, čímž vznikne koncentrace amfotericinu B 4 mg/ml.

Léčivý přípravek je určen **pouze k jednorázovému použití** a **veškerý nepoužitý roztok je třeba zlikvidovat**. Neuchovávejte otevřené lahvičky k pozdějšímu použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

15/195/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 16. 9. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 9. 2025