SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amfotericine B liposomaal Tillomed 50 mg poeder voor concentraat voor dispersie voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 50 mg amfotericine B in liposomen. Na reconstitutie bevat 1 ml van het concentraat 4 mg amfotericine B.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke flacon bevat 213 mg gehydrogeneerde soja-fosfatidylcholine en 900 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor dispersie voor infusie.

Geelkleurig, steriel gelyofiliseerd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Amfotericine B liposomaal Tillomed is geïndiceerd bij volwassen en pediatrische patiënten van 1 maand en ouder voor:

- Behandeling van ernstige systemische of diepe mycosen.
- Empirische behandeling van vermoedelijke schimmelinfecties bij patiënten met koorts en neutropenie.

Amfotericine B liposomaal Tillomed kan worden gebruikt als een secundaire therapie voor viscerale leishmaniasis (*Leishmania donovani*) bij immuuncompetente patiënten en bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem (bijv. mensen met HIV) (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem kan verwacht worden dat de aandoening terugkeert. Er is geen ervaring met het voorkomen van terugkering.

Er moet rekening worden gehouden met nationale en internationale aanbevelingen voor het juiste gebruik van anti-infectiemiddelen.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling moet worden gestart door een arts met ervaring in de behandeling van invasieve schimmelziekten.

Niet-equivalentie van amfotericineproducten:

Verschillende amfotericineproducten (natriumdeoxycholaat-, liposomaal, lipidencomplex) zijn niet gelijkwaardig wat betreft farmacodynamiek, farmacokinetiek en dosering. Daarom mogen ze niet door elkaar worden gebruikt zonder rekening te houden met deze verschillen. Zowel de handelsnaam, de algemene naam en de dosering dienen vóór toediening te worden gecontroleerd.

Volwassen patiënten

Behandeling van mycosen:

De dosering en behandelingsduur moeten worden afgestemd op de specifieke behoeften van elke patiënt. De behandeling wordt gewoonlijk gestart met 3 mg liposomale amfotericine B per kg lichaamsgewicht per dag. Voor de behandeling van *Aspergillus*-infecties kan de dosis geleidelijk worden verhoogd tot 5 mg/kg/dag.

Mucormycose:

Bij de behandeling van mucormycose is de aanbevolen dosis 5 tot 10 mg/kg/dag. Vermijd langzame dosisverhoging. Bij aantasting van het centrale zenuwstelsel dient een hoge dosis van 10 mg/kg/dag te worden overwogen. De benodigde behandelingsduur voor mucormycose dient individueel te worden bepaald op basis van de ernst van de ziekte, de haalbaarheid van een volledige chirurgische behandeling, de ernst van de immuuncompromittering en de evaluatie van de klinische respons.

Empirische behandeling van patiënten met febriele neutropenie:

Voor de empirische behandeling van patiënten met febriele neutropenie en een vermoedelijke schimmelinfectie wordt een dosis van 3 mg/kg/dag aanbevolen.

Viscerale leishmaniasis:

De nationale en internationale behandeladviezen dienen te worden gevolgd. De gebruikelijke dosering is 3 tot 5 mg/kg/dag met wisselende behandelintervallen. De behandelingsduur is 10 tot 38 dagen, afhankelijk van het behandelschema en de co-infectie met HIV.

Speciale patiëntengroepen

Oudere patiënten:

Dosisaanpassing is niet nodig.

Nierinsufficiëntie:

Liposomale amfotericine B is in klinische onderzoeken toegediend aan patiënten met nierinsufficiëntie in doses variërend van 1 tot 5 mg/kg/dag, zonder dat de dosis of het doseringsinterval hoeft te worden aangepast (zie rubriek 4.4). Toediening tijdens hemodialyse of hemofiltratie dient te worden vermeden (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie:

Er zijn geen gegevens beschikbaar om doseringsaanbevelingen te doen voor patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en werkzaamheid van liposomale amfotericine B bij kinderen jonger dan 1 maand zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

<u>Wijze van toediening</u>

Na reconstitutie en verdunning wordt Amfotericine B liposomaal Tillomed toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30-60 minuten. Lagere infusiesnelheden (gedurende 2 uur), met name bij hogere dagelijkse doses, kunnen worden overwogen om het risico op infusiereacties te verminderen (zie rubriek 4.4). De aanbevolen concentratie voor een intraveneuze infusie is 0,2-2 mg/ml amfotericine B in de vorm van Amfotericine B liposomaal Tillomed. Amfotericine B als liposomale amfotericine B is toegediend in cumulatieve doses van 16,8 g gedurende een periode van 3 maanden zonder toxische reacties te veroorzaken.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, soja, pinda of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Anafylaxie en anafylactoïde reacties

Er zijn anafylactische en anafylactoïde reacties gemeld bij gebruik van liposomale amfotericine B. Bij een ernstige anafylactische/anafylactoïde reactie moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en mag de patiënt geen verdere infusies met Amfotericine B liposomaal Tillomed krijgen.

Infusiereacties

Andere ernstige infusiereacties kunnen optreden bij toediening van geneesmiddelen die amfotericine B bevatten, waaronder Amfotericine B liposomaal Tillomed (zie rubriek 4.8). Hoewel infusiereacties doorgaans niet ernstig zijn, dienen bij patiënten die met Amfotericine B liposomaal Tillomed worden behandeld passende voorzorgsmaatregelen te worden genomen om dergelijke reacties te voorkomen of behandelen. Lagere infusiesnelheden (langer dan 2 uur) en routinematige toediening van difenhydramine, paracetamol, pethidine en/of hydrocortison zijn effectief gebleken bij preventie en behandeling.

Niertoxiciteit

Liposomale amfotericine B blijkt aanzienlijk minder toxisch te zijn dan conventionele amfotericine B, met name wat betreft nefrotoxiciteit. Er kunnen echter nog steeds bijwerkingen optreden, waaronder bijwerkingen aan de nieren.

Uit onderzoeken waarin liposomale amfotericine B 3 mg/kg per dag werd vergeleken met hogere doses (5, 6 of 10 mg/kg per dag) bleek dat de incidentiecijfers van verhoogde serumcreatinine, hypokaliëmie en hypomagnesiëmie aanzienlijk hoger waren in de groepen met de hoge dosis.

Regelmatige laboratoriumevaluatie van serumelektrolyten, met name kalium en magnesium, evenals de nier-, lever- en hematopoëtische functie, dient te worden uitgevoerd. Vanwege het risico op hypokaliëmie kan een passende kaliumsuppletie nodig zijn tijdens de behandeling met liposomale amfotericine B. Indien een klinisch significante vermindering van de nierfunctie of verslechtering van andere parameters optreedt, dient dosisverlaging, onderbreking of stopzetting van de behandeling te worden overwogen. Er zijn gevallen van hyperkaliëmie (waarvan sommige leidden tot hartritmestoornissen en hartstilstand) gemeld. De meeste gevallen deden zich voor bij patiënten met nierinsufficiëntie en enkele gevallen na kaliumsuppletie bij patiënten met eerdere hypokaliëmie. Daarom moeten de nierfunctie en de laboratoriumwaarde van kalium voorafgaand aan de behandeling en tijdens de behandeling worden gemeten. Dit is met name belangrijk bij patiënten met reeds bestaande nierziekte, die al nierfalen hebben gehad, of bij patiënten die gelijktijdig nefrotoxische geneesmiddelen toegediend krijgen (zie rubriek 4.5).

Pulmonale toxiciteit

Acute longtoxiciteit is gemeld bij patiënten die conventionele amfotericine B (als natriumdeoxycholaatcomplex) kregen tijdens of kort na een leukocytentransfusie. Het wordt daarom aanbevolen om infusies zo lang mogelijk na deze gebeurtenis uit te stellen en de longfunctie te blijven monitoren.

Viscerale leishmaniasis

Omdat er zeer beperkte klinische onderzoeksgegevens zijn over het gebruik van liposomale amfotericine B bij viscerale leishmaniasis, wordt momenteel alleen gebruik als secundaire therapie aanbevolen.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per flacon/dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Pediatrische patiënten

Vanwege een gebrek aan gegevens over de veiligheid en werkzaamheid wordt het gebruik van liposomale amfotericine B bij kinderen jonger dan één maand niet aanbevolen.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd met liposomale amfotericine B. Van de volgende geneesmiddelen is echter bekend dat ze een interactie aangaan met amfotericine B en waarschijnlijk ook met liposomale amfotericine B:

Nefrotoxische geneesmiddelen: Gelijktijdige toediening van liposomale amfotericine B met andere nefrotoxische middelen (bijv. ciclosporine, aminoglycosiden en pentamidine) kan bij sommige patiënten de kans op geneesmiddelgeïnduceerde nefrotoxiciteit vergroten. Nefrotoxische effecten geassocieerd met gelijktijdige toediening van ciclosporine en/of aminoglycosiden met liposomale amfotericine B zijn echter veel minder vaak waargenomen dan bij gelijktijdige toediening van conventionele amfotericine B. Periodieke controle van de nierfunctie wordt aanbevolen bij patiënten die liposomale amfotericine B gelijktijdig met andere nefrotoxische geneesmiddelen gebruiken.

Corticosteroïden, corticotropine (ACTH) en diuretica: Gelijktijdig gebruik van corticosteroïden, corticotropine (ACTH) en diuretica (lis- en thiazidediuretica) kan de hypokaliëmie verergeren.

Digitalisglycosiden: Door liposomale amfotericine B geïnduceerde hypokaliëmie kan de digitalistoxiciteit verergeren.

Spierverslappers: Door liposomale amfotericine B geïnduceerde hypokaliëmie kan het curare-achtige effect van skeletspierverslappers (bijv. tubocurarine) versterken.

Antischimmelmiddelen: Gelijktijdige toediening van flucytosine kan de toxiciteit van flucytosine verhogen, omdat de opname in cellen kan toenemen en/of de uitscheiding via de nieren kan worden verstoord.

Antineoplastische middelen: Gelijktijdig gebruik van antineoplastische middelen kan de kans op nefrotoxiciteit, bronchospasme en hypotensie vergroten. Antineoplastische middelen dienen met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Leukocytentransfusies: Acute longtoxiciteit is gemeld bij patiënten die conventionele amfotericine B (als natriumdeoxycholaatcomplex) kregen tijdens of kort na een leukocytentransfusie. Het wordt daarom aanbevolen om infusies zo lang mogelijk na deze gebeurtenis uit te stellen en de longfunctie te blijven monitoren.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Onderzoeken naar teratogeniciteit bij ratten en konijnen hebben aangetoond dat liposomale amfotericine B geen teratogeen potentieel heeft bij deze soorten (zie rubriek 5.3).

De veiligheid van liposomale amfotericine B bij zwangere vrouwen is niet vastgesteld. Liposomale amfotericine B mag alleen tijdens de zwangerschap worden gebruikt als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor moeder en foetus.

Systemische schimmelinfecties zijn succesvol behandeld met conventionele amfotericine B zonder dat er zichtbare effecten op de foetus werden waargenomen. Het aantal gemelde gevallen is echter te laag om conclusies te kunnen trekken over de veiligheid van liposomale amfotericine B tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of amfotericine B in de moedermelk wordt uitgescheiden. Bij de beslissing om borstvoeding te geven tijdens het gebruik van liposomale amfotericine B moet rekening worden gehouden met het mogelijke risico voor het kind, het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Amfotericine B liposomaal Tillomed voor de moeder.

Vruchtbaarheid

Er werden geen nadelige effecten op het mannelijke of vrouwelijke reproductievermogen bij ratten waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten van liposomale amfotericine B op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Sommige van de hieronder vermelde bijwerkingen van liposomale amfotericine B kunnen van invloed zijn op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Koorts en koude rillingen zijn de meest voorkomende infusiereacties die kunnen worden verwacht bij toediening van liposomale amfotericine B.

Soms voorkomende infusiereacties omvatten een of meer van de volgende symptomen: beklemming of pijn op de borst, dyspneu, bronchospasme, blozen, tachycardie, hypotensie en musculoskeletale pijn (beschreven als artralgie, rug- of botpijn). Deze bijwerkingen verdwijnen snel nadat de infusie is gestopt en komen mogelijk niet terug bij elke volgende dosis of kunnen volledig uitblijven als de infusie langzaam wordt toegediend (langer dan 2 uur). Infusiereacties kunnen worden voorkomen door premedicatie. Ernstige infusiereacties kunnen echter een permanente stopzetting van de behandeling met liposomale amfotericine B vereisen (zie rubriek 4.4).

In twee dubbelblinde, vergelijkende onderzoeken was de incidentie van infusiereacties bij patiënten die werden behandeld met liposomale amfotericine B significant lager dan bij patiënten die conventionele amfotericine B of amfotericine B-lipidencomplex kregen.

Uit samengevoegde studiegegevens van gerandomiseerde en gecontroleerde klinische onderzoeken met meer dan 1.000 patiënten, waarbij liposomale amfotericine B werd vergeleken met conventionele amfotericine B, bleek dat de bijwerkingen aanzienlijk minder ernstig waren en aanzienlijk minder vaak voorkwamen bij patiënten die werden behandeld met liposomale amfotericine B dan bij patiënten die conventionele amfotericine B kregen.

Conventionele amfotericine B is in zekere mate nefrotoxisch bij de meeste patiënten die het geneesmiddel intraveneus krijgen toegediend. In twee dubbelblinde studies was de incidentie van nefrotoxiciteit met liposomale amfotericine B (gedefinieerd als een stijging van serumcreatinine van meer dan tweemaal de uitgangswaarde) ongeveer de helft van die van conventionele amfotericine B of amfotericine B-lipidencomplex.

De volgende bijwerkingen zijn waargenomen bij gebruik van liposomale amfotericine B op basis van gegevens uit klinische onderzoeken en post-marketingervaring. De frequentie is gebaseerd op de analyse van samengevoegde gegevens uit klinische onderzoeken met 688 patiënten die werden behandeld met liposomale amfotericine B. De frequentie van de geïdentificeerde bijwerkingen op basis van post-marketingervaring is onbekend.

Bijwerkingen worden geclassificeerd naar systeem/orgaanklasse (MeDRA) en frequentie. Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gemeld in afnemende ernst.

De frequentie van bijwerkingen is gebaseerd op de volgende categorieën:

Zeer vaak (≥ 1/10)
Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)
Soms (≥ 1/1000 tot < 1/100)
Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1000)
Zeer zelden (< 1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklasse	**Zeer vaak**	**Vaak**	**Soms**	**Zeer zelden**	**Niet bekend**
Bloed- en lymfestelselaandoeningen			trombocytopenie		anemie
Immuunsysteem-aandoeningen			anafylactoïde reactie		anafylactische reacties, overgevoelig-heid
Stofwisselings- en voedingsstoornissen	hypokaliëmie	hyponatriëmie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie, hyperglykemie, hyperkaliëmie			
Zenuwstelselaandoeningen		hoofdpijn	stuiptrekkingen		
Hartaandoeningen		tachycardie			hartstilstand, aritmie
Bloedvataandoeningen		hypotensie, vasodilatatie, blozen			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		dyspneu	bronchospasme		
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid, braken	diarree, buikpijn			
Lever- en galaandoeningen		afwijkende leverfunctietests, hyperbilirubinemie, verhoogde alkalische fosfatase			
Huid- en onderhuidaandoeningen		huiduitslag			angio-neurotisch oedeem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		rugpijn			rhabdomy-olyse (geassocieerd met hypo-kaliëmie), musculo-skeletale pijn (beschreven als artralgie of botpijn)
Nier- en urinewegaandoeningen		verhoogde creatinine en bloedureum			nierfalen, nier-insufficiëntie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	koude rillingen, koorts	pijn op de borst			

Interferentie met fosfaatbepalingen:

Onjuist verhoogde serumfosfaatwaarden kunnen optreden wanneer stalen van patiënten die liposomale amfotericine B krijgen worden geanalyseerd met de PHOSm-test (bijvoorbeeld gebruikt in Beckman Coulter-analysatoren met *Synchron LX20*).

In zeldzame gevallen zijn bij behandeling met conventionele amfotericine B voorbijgaand gehoorverlies, oorsuizen, visuele stoornissen en dubbelzien waargenomen.

Na infusies met conventionele amfotericine B traden de volgende bijwerkingen ook op met onbekende frequentie: verhoogde bloeddruk, agranulocytose, bloedstollingsstoornissen, eosinofilie, leukocytose, leukopenie, encefalopathie, neurologische symptomen, perifere neuropathie, nefrogene diabetes insipidus, maculopapulair exantheem, jeuk, huidexfoliatie, toxische epidermale necrolyse, syndroom van Stevens-Johnson, gewrichtspijn, spierpijn, acuut leverfalen, geelzucht.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

De toxiciteit van liposomale amfotericine B bij acute overdosering is niet vastgesteld. Er worden echter bijwerkingen verwacht die in verband worden gebracht met normale doses liposomale amfotericine B (zie rubriek 4.8 Bijwerkingen).

In geval van overdosering moet de toediening onmiddellijk worden gestaakt. De klinische toestand van de patiënt, inclusief nier- en leverfunctie, serumelektrolyten en hematologische status, moet zorgvuldig worden gecontroleerd. Patiënten dienen te worden behandeld op basis van de klinische behoeften. Hemodialyse of peritoneale dialyse lijkt de eliminatie van liposomale amfotericine B niet te beïnvloeden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antischimmelmiddelen voor systemisch gebruik, antibiotica; ATC-code: J02AA01.

Amfotericine B is een macrocyclisch polyeen antischimmel-antibioticum geproduceerd door *Streptomyces nodosus*. Liposomen zijn gesloten, bolvormige blaasjes gevormd uit diverse amfifiele stoffen zoals fosfolipiden. Fosfolipiden groeperen zich in dubbele membranen zodra ze in contact komen met waterige oplossingen. Vanwege het gehalte aan lipofiele moleculen kan amfotericine B worden opgeslagen in het dubbele lipidemembraan van de liposomen. Afhankelijk van de concentratie in lichaamsvloeistoffen en de gevoeligheid van de schimmel, werkt amfotericine B fungistatisch of fungicidaal.

Men denkt dat het geneesmiddel werkt door zich te binden aan sterolen in het celmembraan van de schimmel, waardoor de permeabiliteit van het membraan verandert en verschillende kleine moleculen door het membraan kunnen lekken. Omdat zoogdiercellen ook sterolen bevatten, wordt aangenomen dat de celschade die amfotericine B bij mensen en schimmels veroorzaakt, op vergelijkbare mechanismen berust.

Microbiologie:

Amfotericine B, de antischimmelcomponent van Amfotericine B liposomaal Tillomed, toont *in vitro* een krachtige werking tegen een breed scala aan schimmelsoorten, maar geen of minimale effecten op bacteriën en virussen.

Vóór de behandeling dienen stalen te worden genomen voor schimmelkweken en andere relevante laboratoriumtests (serologie, histopathologie) om de verwekkende organismen te identificeren. De behandeling kan worden gestart voordat de resultaten van de kweken en andere laboratoriumtests bekend zijn; zodra de resultaten beschikbaar zijn, dient de anti-infectiebehandeling dienovereenkomstig te worden aangepast.

De gevoeligheid voor geselecteerde soorten kan geografisch en in de loop van de tijd variëren; regionale informatie over de gevoeligheid is wenselijk, met name bij de behandeling van ernstige infecties. De informatie in tabel 1 en 2 is bedoeld als leidraad voor de waarschijnlijkheid dat micro-organismen al dan niet gevoelig zullen zijn voor liposomale amfotericine B. Zoals voor alle antimicrobiële middelen zijn klinische isolaten geïdentificeerd met een verminderde gevoeligheid voor liposomale amfotericine B.

Gevoeligheidstests voor gist en sporenvormende schimmels werden uitgevoerd volgens de methoden van het Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee van het European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (AFST-EUCAST, Lass-Flörl et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(10):3637-41). Zie tabellen 1 en 2 voor *in vitro*-gevoeligheidsgegevens (MHK/MIC 90-waarden).

Tabel 1. *In vitro*-gevoeligheid van gist voor liposomale amfotericine B

Soort	Aantal isolaten	Bereik [mcg/ml]
Candida-soorten		
C. albicans	59	0,015-0,12
C. glabrata	18	0,5-1
C. parapsilosis	18	0,5-1
C. krusei	19	0,5-2
C. lusitaniae	9	0,06-0,125
C. tropicalis	10	0,25-1
C. guilliermondii	4	0,06-0,12
Ander		
Saccharomyces cerevisiae	3	0,03-0,06
Cryptococcus neoformans var. neoformans	10	0,06-0,12
Cryptococcus neoformans var. gattii	3	0,03-0,06
Trichosporon inkin	3	0,03-0,06
Trichosporon asahii	4	0,01-0,03
Geotrichum candidum	4	0,06-0,25

Tabel 2. *In vitro*-gevoeligheid van schimmels voor liposomale amfotericine B

Soort	Aantal isolaten	Bereik [mcg/ml]
Aspergillus-soorten		
A. fumigatus	29	0,5-2
A. terreus	34	2-4
A. flavus	21	1-4
A. niger	13	1-2
Zygomyceten		
Rhizomucor-soorten	17	0,3-0,125
Absidia corymbifera	4	0,125-1
Absidia-soorten	17	0,5-2
Rhizopus microsporus var. oligosporus	3	0,03-0,25
Rhizopus oryzae	6	1-4
Rhizopus-soorten	12	1-4
Mucor hiemalis	3	0,03-0,5
Mucor-soorten	11	0,03-0,5
Cunninghamella-soorten	4	0,5-4
Ander		
Scedosporium prolificans	2	> 8
Scedosporium apiospermum	3	1-2
Penicillium marneffei	2	0,03-0,25
Penicillium-soorten	2	0,5-1
Fusarium solani	2	4-8
Fusarium oxysporum	2	0,03-0,5
Sporothrix schenckii	2	1-2
Curvularia lunata	2	0,125-0,5
Bipolaris australiensis	2	0,01-0,06
Rhinocladiella aquaspersa	2	0,5-1

De werkzaamheid van liposomale amfotericine B is aangetoond in dierstudies bij viscerale leishmaniasis (veroorzaakt door *Leishmania infantum* en *Leishmania donovani*). Muizen geïnfecteerd met *Leishmania infantum* werden behandeld met 3 mg/kg liposomale amfotericine B in 3 tot 7 doses. Alle doseringsschema's werkten sneller dan natriumantimoongluconaat bij muizen en vertoonden geen toxiciteit. Bij muizen geïnfecteerd met *Leishmania donovani* was liposomale amfotericine B 5 keer effectiever en 25 keer minder toxisch dan conventionele amfotericine B.

Breekpunten voor gevoeligheidstests

De interpretatiecriteria voor MIC (minimale remmende concentratie) voor gevoeligheidstests zijn vastgesteld door het Europees Comité voor tests op antimicrobiële resistentie (EUCAST) voor

amfotericine B en zijn hier vermeld: <https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effectiviteit van liposomale amfotericine B is vastgesteld in een aantal klinische studies bij de behandeling van systemische schimmelinfecties, bij de behandeling van koorts van onbekende oorsprong bij neutropenische patiënten en bij de behandeling van viscerale leishmaniasis. Deze studies omvatten vergelijkende gerandomiseerde onderzoeken van liposomale amfotericine B versus conventionele amfotericine B bij bevestigde Aspergillus- en Candida- infecties, waarbij de effectiviteit van beide geneesmiddelen vergelijkbaar was. Bij zowel volwassen als pediatrische patiënten met neutropenische koorts en vermoedelijke schimmelinfectie hebben de resultaten van een gerandomiseerde, dubbelblinde klinische studie aangetoond dat liposomale amfotericine B, toegediend in een dosering van 3 mg/kg/dag, even effectief is als conventionele amfotericine B. De effectiviteit van liposomale amfotericine B bij de behandeling van viscerale leishmaniasis werd duidelijk aangetoond in een grote populatie immuuncompetente en immuungecompromitteerde patiënten.

Invasieve filamenteuze schimmelinfecties (IFFI's), waaronder *Aspergillus spp.*: De werkzaamheid van liposomale amfotericine B voor de primaire behandeling van bevestigde of waarschijnlijke IFFI werd aangetoond in een grootschalige, prospectieve, gerandomiseerde, multicenter studie (AmBiLoad Study) bij immuungecompromitteerde, voornamelijk neutropenische volwassenen en kinderen (> 30 dagen). De patiënten werden 12 weken geobserveerd. Een standaarddosering van 3 mg/kg/dag (n=107) werd vergeleken met een oplaaddosisschema van 10 mg/kg/dag (n=94) gedurende de eerste 14 behandeldagen. Het responspercentage in de aangepaste intent-to-treat analyseset was 50% bij patiënten met de standaarddosering en 46% met het oplaaddosisschema. De verschillen waren niet statistisch significant. De mediane tijd tot het verdwijnen van koorts was vergelijkbaar bij de standaarddosering en het oplaaddosisschema (respectievelijk 6 en 5 dagen). Twaalf weken na de eerste toediening van liposomale amfotericine B bedroeg het overlevingspercentage 72% bij de standaarddosering en 59% bij het oplaaddosisschema. Dit verschil was statistisch niet significant.

Invasieve candidiasis: In een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationale non-inferioriteitsstudie bij volwassenen en kinderen bleek liposomale amfotericine B (3 mg/kg/dag) als primaire behandeling van candidemie of invasieve candidiasis even effectief als micafungine (100 mg/dag [lichaamsgewicht > 40 kg] of 2 mg/kg/dag [lichaamsgewicht ≤ 40 kg]). Liposomale amfotericine B en micafungine werden toegediend gedurende een mediane duur van 15 dagen. Het responspercentage was 89,5% (170/190) in de liposomale amfotericine B-groep en 89,6% (181/202) in de micafungine-groep (per protocolanalyseset) (Kuse et al., Lancet 2007; 369:1519-27). Uit de pediatrische substudie, met patiënten vanaf de geboorte, inclusief premature baby's, bleek dat het responspercentage numeriek hoger was bij patiënten van alle leeftijden die met liposomale amfotericine B werden behandeld, met uitzondering van premature baby's. Het responspercentage was 88,1% (37/42) voor liposomale amfotericine B en 85,4% (35/41) voor micafungine (per protocolanalyseset) (Queiroz-Zelles et al., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9): 1-7)

Invasieve mucormycose (zygomycose): Er zijn geen grootschalige, gerandomiseerde klinische studies op het gebied van mucormycose. In een retrospectieve studie, die 15 jaar duurde, werden 59 hematologische patiënten met bevestigde of vermoedelijke mucormycose (zygomycose) opgenomen. De therapie was succesvol bij 18 patiënten (37%): 9 van de 39 patiënten die conventionele amfotericine B kregen (23%) en 7 van de 12 patiënten die liposomale amfotericine B kregen (58%) reageerden op de therapie (Pagano et al., Haematologica. 2004;89(2):207-14). De Werkgroep Zygomycose van de European Confederation of Medical Mycology (ECMM) heeft prospectief gevallen verzameld van patiënten met zygomycose. 130 patiënten kregen liposomale amfotericine B, alleen of in combinatie, als eerstelijnstherapie. Bij patiënten die liposomale amfotericine B als enige antischimmelmiddel kregen en genezen waren, bedroeg de mediane behandelingsduur 55 dagen (bereik 14-169 dagen) en de mediane dagelijkse dosis 5 mg/kg (bereik 3-10 mg/kg). Het overlevingspercentage bedroeg 68% (Skiada et al.; Clin Microbiol Infect 2011; 17 (12): 1859-67).

In een pilotstudie met 20 patiënten werd liposomale amfotericine B (doses ≥ 5 mg/kg) alleen vergeleken met liposomale amfotericine B plus deferasirox. Het algehele succespercentage (overleving, klinisch stabiel, radiologische verbetering) was 67% (6 van de 9 patiënten) na 30 dagen en 56% (5 van de 9 patiënten) na 90 dagen in de groep die liposomale amfotericine B alleen kreeg, vergeleken met 18% (2 van de 11 patiënten) na 30 en 90 dagen met liposomale amfotericine B plus deferasirox (Spellberg et al.; J Antimicrob Chemother 2012; 67: 715-22).

In een prospectieve pilotstudie met hoge doses (10 mg/kg/dag) liposomale amfotericine B voor de initiële behandeling van mucormycose bedroeg de mediane behandelingsduur van patiënten die 10 mg/kg/dag kregen 13,5 dagen (bereik 0-28 dagen). Het primaire eindpunt was het succes van de behandeling in week 4 of aan het einde van de behandeling (indien eerder). Twaalf (36%) van de 33 evalueerbare patiënten reageerden (18% volledige remissie [Cr; complete respons], 18% gedeeltelijke remissie [Pr; gedeeltelijke respons]). Het responspercentage steeg tot 45% in week 12. Het overlevingspercentage bedroeg 62% in week 12 en 47% in week 24 (Lanternier et al; J Antimicrob Chemother 2015; 70 (11): 3116-23).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetische profiel van liposomale amfotericine B, gebaseerd op de totale plasmaconcentraties van amfotericine B, werd bepaald bij oncologiepatiënten met febriele neutropenie en bij patiënten met beenmergtransplantatie die elk gedurende 3 tot 20 dagen een infuus van 1 uur kregen van 1-7,5 mg/kg/dag liposomale amfotericine B. Het farmacokinetische profiel van liposomale amfotericine B verschilt significant van wat in de literatuur wordt gerapporteerd voor conventionele doseringsvormen van amfotericine B: zowel de plasmaconcentratie (C_{max}) als de blootstelling (AUC_{0-24}) waren hoger na toediening van liposomale amfotericine B dan na toediening van conventionele amfotericine B. De farmacokinetische parameters van liposomale amfotericine B na toediening van de eerste en laatste dosis (gemiddelde ± standaarddeviatie) lagen binnen de volgende bereiken:

C_{max}	7,3 mcg/ml (±3,8) tot 83,7 µg/ml (±43,0)
Halfwaardetijd ($T_{1/2}$)	6,3 u (±2,0) tot 10,7 h (±6,4)
AUC_{0-24}	27 mcg.u/ml (±14) tot 555 mcg.u/ml (±311)
Klaring (Cl)	11 ml/u/kg (±6) tot 51 ml/u/kg (±44)
Distributievolume	0,10 l/kg (±0,07) tot 0,44 l/kg (±0,27)

De minimale en maximale farmacokinetische waarden zijn niet noodzakelijkerwijs bepaald in relatie tot de respectievelijke minimale en maximale doses. Na toediening van liposomale amfotericine B werd de evenwichtstoestand snel (meestal na 4 dagen therapie) bereikt (steady state).

De farmacokinetiek van liposomale amfotericine B na toediening van de eerste dosis lijkt niet lineair te zijn, wat betekent dat de serumconcentraties van liposomale amfotericine B niet in verhouding staan tot de verhoogde dosis. Het wordt aangenomen dat deze niet-proportionele dosis-responsrelatie het gevolg is van verzadiging van de reticulo-endotheliale klaring van liposomale amfotericine B. Er was geen significante accumulatie van het geneesmiddel in plasma na herhaalde toediening van 1 tot 7,5 mg/kg/dag. Het distributievolume op dag 1 en in steady state suggereert dat liposomale amfotericine B uitgebreid naar weefsels wordt gedistribueerd. De terminale halfwaardetijd ($t_{½}\beta$) van liposomale amfotericine B na herhaalde toediening was ongeveer 7 uur. De waarden werden gemeten in een bereik van zes tot tien uur. De uitscheiding van liposomale amfotericine B is niet onderzocht. De metabolische routes van amfotericine B en liposomale amfotericine B zijn onbekend.

Op basis van de grootte van de liposomen wordt aangenomen dat liposomale amfotericine B geen glomerulaire filtratie ondergaat en ook niet via de nieren wordt uitgescheiden. Hierdoor wordt interactie van amfotericine B met de cellen van de distale tubuli vermeden en wordt het risico op nefrotoxiciteit, dat wordt gezien bij conventionele toedieningsvormen van amfotericine B, verminderd.

Nierinsufficiëntie

Het effect van nierinsufficiëntie op de farmacokinetiek van liposomale amfotericine B is niet expliciet onderzocht. Op basis van de beschikbare gegevens kan worden aangenomen dat er geen dosisaanpassing nodig is bij patiënten die hemodialyse of hemofiltratie ondergaan. Indien mogelijk dient Amfotericine B liposomaal Tillomed echter niet tijdens de eigenlijke procedure te worden toegediend.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In onderzoeken naar subchronische toxiciteit bij honden (één maand), konijnen (één maand) en ratten (drie maanden) bij doses gelijk aan of, bij sommige soorten, lager dan de klinische therapeutische doses van 1 tot 3 mg/kg/dag, was de toxiciteit van liposomale amfotericine B gericht op de lever en de nieren – beide zijn ook doelorganen van amfotericine B-toxiciteit.

Er is aangetoond dat liposomale amfotericine B niet-mutageen is in bacteriële en zoogdiersystemen.

Er zijn geen carcinogeniciteitsstudies uitgevoerd met liposomale amfotericine B.

Er werden geen nadelige effecten op het mannelijke of vrouwelijke reproductievermogen bij ratten waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Gehydrogeneerde soja-fosfatidylcholine
Cholesterol
Distearoylfosfatidylglycerol
All-*rac*-α-tocoferol
Sucrose
Dinatriumsuccinaathexahydraat
Natriumhydroxide (E524) (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur, geconcentreerd (37%) (voor pH-aanpassing)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Amfotericine B liposomaal Tillomed is niet compatibel met zoutoplossingen en mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of elektrolyten.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3. Houdbaarheid

5 jaar

Houdbaarheid na reconstitutie/verdunning

Aangezien Amfotericine B liposomaal Tillomed geen bacteriostatische stoffen bevat, dient het gereconstitueerde of verdunde geneesmiddel vanuit microbiologisch oogpunt onmiddellijk te worden gebruikt.

De bewaartermijnen en -condities tijdens gebruik vóór toediening zijn de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

De volgende chemische en fysische stabiliteitsgegevens voor Amfotericine B liposomaal Tillomed zijn echter aangetoond:

Houdbaarheid na reconstitutie

Glazen flacons gedurende 48 uur bij 25 ± 2°C blootgesteld aan omgevingslicht.

Glazen flacons en polypropyleen spuiten tot 7 dagen bij 2-8°C.

Niet invriezen.

Gedeeltelijk gebruikte flacons NIET BEWAREN voor toekomstig gebruik door de patiënt.

Houdbaarheid na verdunning met dextroseoplossing voor injectie

PVC infuuszak: 25 ± 2°C of 2-8°C. Niet invriezen.

Zie onderstaande tabel voor aanbevelingen:

Verdunningsmiddel	**Concentratie**	**Concentratie van amfotericine B mg/ml**	**Maximale duur van opslag bij 2-8°C**	**Maximale duur van opslag bij 25 ± 2°C**
Dextroseoplossing 50 mg/ml (5%) voor infusie	1:2	2,0	7 dagen	72 uur
	1:8	0,5	7 dagen	72 uur
	1:20	0,2	4 dagen	24 uur
Dextroseoplossing 100 mg/ml (10%) voor infusie	1:2	2,0	48 uur	72 uur
Dextroseoplossing 200 mg/ml (20%) voor infusie	1:2	2,0	48 uur	72 uur

Polyolefine infuuszakken: 25 ± 2°C of 2-8°C. Niet invriezen.

Zie onderstaande tabel voor aanbevelingen:

Verdunningsmiddel	**Concentratie**	**Concentratie van amfotericine B mg/ml**	**Maximale duur van opslag bij 2-8°C**	**Maximale duur van opslag bij 25 ± 2°C**
Dextroseoplossing 50 mg/ml (5%) voor infusie	1:2	2,0	7 dagen	24 uur
	1:8	0,5	7 dagen	24 uur
	1:20	0,2	7 dagen	24 uur
Dextroseoplossing 100 mg/ml (10%) voor infusie	1:2	2,0	48 uur	
	1:20	0,2	48 uur	
Dextroseoplossing 200 mg/ml (20%) voor infusie	1:2	2,0	48 uur	

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities na reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Amfotericine B liposomaal Tillomed wordt geleverd in steriele, heldere glazen flacons van type I van 20 ml. De sluiting bestaat uit een donkergrijze omniflex 3G-gecoate broombutylrubberen stop en een aluminium flip-off ring met een verwijderbare blauwe, plastic dop zonder reliëf. Wegwerpflacons zijn verkrijgbaar in dozen met filters van 5 micron.

Verpakkingsgrootten:

1 flacon met 1 filter en 10 flacons met 10 filters.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Lees deze volledige rubriek aandachtig door voordat u met de voorbereidingen begint.

Vanwege de unieke farmacokinetische eigenschappen is het product niet gelijkwaardig aan niet-liposomale formuleringen van amfotericine B.

Zorg ervoor dat u deze producten niet mengt, aangezien de doseringen variëren.

Amfotericine B liposomaal Tillomed moet worden gereconstitueerd met steriel water voor injecties (zonder antibacteriële middelen) en verdund in glucoseoplossing 50 mg/ml (5%), 100 mg/ml (10%) of 200 mg/ml (20%) uitsluitend voor infusie.

Amfotericine B liposomaal Tillomed is niet compatibel met natriumchlorideoplossing; nooit oplossen of verdunnen met natriumchlorideoplossing of toedienen via een intraveneuze lijn die eerder werd gebruikt voor natriumchloride, tenzij deze eerder werd gespoeld met een glucoseoplossing van 50 mg/ml (5%), 100 mg/ml (10%) of 200 mg/ml (20%) voor infusie. Indien dit niet haalbaar is, dient Amfotericine B liposomaal Tillomed via een aparte lijn te worden toegediend. Amfotericine B liposomaal Tillomed mag NIET worden gemengd met andere geneesmiddelen of elektrolyten. Gebruik aseptische technieken tijdens alle werkstappen, aangezien noch Amfotericine B liposomaal Tillomed noch de gespecificeerde oplossingen voor oplossen en verdunnen conserveermiddelen bevatten.

Na reconstitutie, pH (tussen 5,0 en 6,0) en osmolaliteit (tussen 200 mOsmol/kg en 400 mOsmol/kg).

De gebruiksklare dispersie van Amfotericine B liposomaal Tillomed voor infusie wordt als volgt bereid:

1. Injecteer 12 ml steriel water voor injecties in elke flacon met Amfotericine B liposomaal Tillomed om een oplossing te verkrijgen die (totaal volume 12,5 ml) 4 mg/ml amfotericine B bevat.

2. DIRECT na het toevoegen van het water, DE FLES(SEN) KRACHTIG SCHUDDEN GEDURENDE MINSTENS 30 SECONDEN om de Amfotericine B liposomaal Tillomed volledig te dispergeren. Na reconstitutie met water voor injectie is het concentraat een doorschijnende, gele dispersie. Controleer de flacon visueel op deeltjes en schud tot volledige dispersie is bereikt, maar niet langer dan 120 seconden. De dispersie mag niet worden gebruikt indien er tekenen zijn van neerslag van deeltjes.

3. Bereken de hoeveelheid gereconstitueerde Amfotericine B liposomaal Tillomed (concentratie 4 mg/ml) die verder verdund moet worden (zie tabel 4).

4. De gebruiksklare dispersie voor infusie wordt verkregen door verdunning van gereconstitueerde Amfotericine B liposomaal Tillomed met 1-19 volumes glucoseoplossing 50 mg/ml (5%), 100 mg/ml (10%) of 200 mg/ml (20%) voor infusie. De uiteindelijke concentratie ligt daarom binnen het

aanbevolen bereik van 2,0-0,2 mg/ml amfotericine B als Amfotericine B liposomaal Tillomed (zie tabel 4).

5. Trek het gewenste volume van de gereconstitueerde Amfotericine B liposomaal Tillomed op in een steriele spuit en breng dit over in een steriele houder met de benodigde hoeveelheid glucoseoplossing 50 mg/ml (5%), 100 mg/ml (10%) of 200 mg/ml (20%) voor infusie met behulp van het meegeleverde 5 mcm-filter.

Een geïntegreerd membraanfilter kan worden gebruikt voor intraveneuze infusie van Amfotericine B liposomaal Tillomed. De gemiddelde poriediameter van het filter moet echter minimaal 1,0 mcm zijn.

Tabel 4: Voorbeeld van de bereiding van Amfotericine B liposomaal Tillomed-dispersie voor infusie in een dosering van 3 mg/kg/dag in glucoseoplossing 50 mg/ml (5%) voor infusie.

Lichaams-gewicht (kg)	Vereist aantal flacons	Op te nemen hoeveelheid liposomale amfotericine B (mg) voor verdere verdunning	Volume gerecon-stitueerde liposo-male amfoteri-cine (ml)*	Bereid een concentratie van 0,2 mg/ml voor (verdunning 1 op 20)		Bereid een concentratie van 2,0 mg/ml voor (verdunning 1 op 2)	
				Vereist volume 50 mg/ml (5%) glucose (ml)	Totaal volume (ml; liposo-male amfoteri-cine B plus 50 mg/ml (5%) glucose)	Vereist volume 50 mg/ml (5%) glucose (ml)	Totaal volume (ml; liposo-male amfoteri-cine B plus 50 mg/ml (5%) glucose)
10	1	30	7,5	142,5	150	7,5	15
25	2	75	18,75	356,25	375	18,75	37,5
40	3	120	30	570	600	30	60
55	4	165	41,25	783,75	825	41,25	82,5
70	5	210	52,5	997,5	1050	52,5	105
85	6	255	63,75	1211,25	1275	63,75	127,5

* Elke flacon Amfotericine B liposomaal Tillomed (50 mg) wordt gereconstitueerd met 12 ml water voor injectie om een concentratie van 4 mg/ml amfotericine B te verkrijgen

Het geneesmiddel is ***uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik*** en ***elke ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid***. Bewaar geopende flacons niet voor later gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 augustus 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST