

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Amphotericin B liposomal Tillomed 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 50 mg amfotericin B i liposomer. Etter rekonstituering inneholder 1 ml av konsentratet 4 mg amfotericin B.

### Hjelpestoffer med kjent effekt:

Hvert hetteglass inneholder 213 mg hydrogenert soyafosfatidylkolin og 900 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

pulver til konsentrat til infusjonsvæske, dispersjon

gult, sterilt, lyofilisert pulver.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Amphotericin B liposomal Tillomed er indisert hos voksne og barn fra 1 måned og eldre for:

- behandling av alvorlige systemiske eller dype mykoser
- empirisk behandling av mistenkte soppiinfeksjoner hos pasienter med febril nøytropeni.

Amphotericin B liposomal Tillomed kan brukes som sekundær behandling for visceral leishmaniasis (*Leishmania donovani*) hos immunkompetente pasienter og hos pasienter med svekket immunsystem (f.eks. personer som lever med hiv) (se pkt. 4.4). Tilbakefall skal forventes hos pasienter med et nedsatt immunsystem. Det er ingen erfaring med forebygging av tilbakefall.

Nasjonale og internasjonale anbefalinger for riktig bruk av antiinfektiva skal også tas i betraktning.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Behandling skal igangsettes av en lege med erfaring innen håndtering av invasive soppsykdommer.

Ikke-ekvivalens av amfotericinprodukter:

Ulike amfotericinprodukter (natriumdeoksykolat, liposomale, lipidkomplekser) er ikke tilsvarende når det gjelder farmakodynamikk, farmakokinetikk og dosering. De skal derfor ikke brukes om hverandre uten å ta høyde for disse forskjellene. Både handelsnavnet, det vanlige navnet og dosen skal bekreftes før administrering.

## *Voksne pasienter*

### Behandling av mykoser:

Dose og behandlingsvarighet skal tilpasses pasientens spesifikke behov. Behandlingen startes som regel med 3 mg liposomal amfotericin B per kg kroppsvekt per dag. For behandling av *Aspergillus*-infeksjoner kan dosen økes gradvis til 5 mg/kg/døgn.

### Mukormykose:

For behandling av mukormykose er anbefalt dose 5 til 10 mg/kg/døgn. Unngå langsom doseopptrapping. Ved CNS-involvering skal man vurdere høydosert behandling med 10 mg/kg/døgn. Den påkrevde behandlingsvarigheten for mukormykose skal tilpasses i henhold til sykdommens omfang, gjennomførbarheten av fullstendig kirurgisk behandling, alvorlighetsgraden av immunsvikt og revalueringer av klinisk respons.

### Empirisk behandling av pasienter med febril nøyтроpeni:

For empirisk behandling av pasienter med febril nøyтроpeni med mistenkt soppinfeksjon anbefales en dose på 3 mg/kg/døgn.

### Visceral leishmaniasis:

Nasjonale og internasjonale behandlingsanbefalinger skal overholdes. Den vanlige dosen er 3 til 5 mg/kg/døgn med varierende behandlingsintervaller. Behandlingsvarigheten er 10 til 38 dager, avhengig av behandlingsregime og samtidig hiv-infeksjon.

## Spesielle populasjoner

### *Eldre pasienter:*

Dosejustering er ikke nødvendig.

### *Nedsatt nyrefunksjon:*

Liposomal amfotericin B har blitt administrert i kliniske studier til pasienter med nedsatt nyrefunksjon ved doser fra 1 til 5 mg/kg/døgn uten behov for å justere dose eller doseringsintervall (se pkt. 4.4). Administrering under hemodialyse- eller hemofiltreringsprosedyrer skal unngås (se pkt. 5.2).

### *Nedsatt leverfunksjon:*

Det finnes ingen data som gir doseringsanbefalinger for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

### *Pediatrisk populasjon:*

Sikkerhet og effekt av liposomal amfotericin B hos barn under 1 måned har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

## Administrasjonsmåte

Etter rekonstituering og fortynning gis Amphotericin B liposomal Tillomed som en intravenøs infusjon i løpet av 30–60 minutter. Lavere infusjonshastigheter (over en periode på 2 timer), spesielt ved høyere daglige doser, kan anses å redusere risikoen for infusjonsreaksjoner (se pkt. 4.4). Den anbefalte konsentrasjonen for en intravenøs infusjon er 0,2–2 mg/ml amphotericin B i form av Amphotericin B liposomal Tillomed. Amphotericin B som liposomal amphotericin B har blitt administrert ved kumulative doser på 16,8 g i en periode på 3 måneder uten å forårsake toksiske reaksjoner.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, soya, peanøtter eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

#### *Anafylaksi og anafylaktoide reaksjoner*

Anafylaktiske og anafylaktoide reaksjoner er rapportert med liposomal amfotericin B. Hvis det oppstår en alvorlig anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon, skal infusjonen stanses umiddelbart og pasienten skal ikke få ytterligere infusjoner av Amphotericin B liposomal Tillomed.

#### *Infusjonsreaksjoner*

Andre alvorlige infusjonsreaksjoner kan forekomme ved administrasjon av legemidler som inneholder amfotericin B, inkludert Amphotericin B liposomal Tillomed (se pkt. 4.8). Selv om infusjonsreaksjoner som regel ikke er alvorlige, bør det treffes egnede forholdsregler for å unngå eller behandle slike reaksjoner hos pasienter behandlet med Amphotericin B liposomal Tillomed. Lavere infusjonshastighet (over 2 timer) og rutinemessig administrering av difenhydramid, paracetamol, petidin og/eller hydrokortison har vært effektivt for forebygging og behandling.

#### *Nyretoksisitet*

Liposomal amfotericin B er påvist å være betydelig mindre toksisk enn konvensjonell amfotericin B, spesielt når det gjelder nefrotoksisitet. Bivirkninger kan imidlertid fremdeles forekomme, inkludert nyrerelaterte bivirkninger.

I studier som sammenlignet liposomal amfotericin B 3 mg/kg daglig med høyere doser (5, 6 eller 10 mg/kg daglig) ble insidensen av økt serumkreatinin, hypokalemi og hypnomagnesemi påvist å være høyere i de høydoserte gruppene.

Det bør utføres jevnlig laboratorieevaluering av serumelektrolytter, spesielt kalium og magnesium, samt nyre-, lever og hematopoietisk funksjon. Grunnet risikoen for hypokalemi kan det være behov for egnet kaliumtilskudd i perioden når liposomal amfotericin B administreres. Hvis det oppstår en klinisk signifikant reduksjon i nyrefunksjon eller forverring av andre parametere, bør dosereduksjon, behandlingsavbrudd eller seponering vurderes. Det er rapportert tilfeller av hyperkalemi (hvorav noen førte til hjerterarytmier og hjerrestans). De fleste forekom hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og i noen tilfeller etter kaliumtilskudd hos pasienter med tidligere hypokalemi. Nyrefunksjon og laboratorieevaluering av kalium bør derfor måles før og under behandlingen. Dette er spesielt viktig hos pasienter med eksisterende nyresykdom som allerede har opplevd nyresvikt, eller hos pasienter som får samtidige nefrotoksiske legemidler (se pkt. 4.5).

#### *Pulmonal toksisitet*

Akutt pulmonal toksisitet er rapportert hos pasienter som får konvensjonell amfotericin B (som natriumdeoksyklatkompleks) i løpet av eller kort tid etter en leukocytttransfusjon. Det er derfor anbefalt å utsette infusjoner så lenge som mulig etter denne hendelsen og å fortsette å overvåke lungefunksjonen.

#### *Visceral leishmaniasis*

Siden det finnes svært begrensede kliniske studiedata vedrørende bruk av liposomal amfotericin B ved visceral leishmaniasis, anbefales det kun som sekundær behandling.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium per hetteglass/dose, og er så godt som "natriumfritt".

## Pediatrisk populasjon

På grunn av manglende data på sikkerhet og effekt, er det ikke anbefalt å bruke liposomal amfotericin B hos barn under én måneds alder.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført med liposomal amfotericin B. Følgende legemidler har imidlertid kjent interaksjon med amfotericin B og muligens også med liposomal amfotericin B.

Nefrotoksiske legemidler: Samtidig administrasjon av liposomal amfotericin B med andre nefrotoksiske midler (f.eks. ciklosporin, aminoglykosider og pentamidin) kan forsterke muligheten for legemiddelindusert nefrotoksisitet hos enkelte pasienter. Nefrotoksiske effekter assosiert med samtidig administrering av ciklosporin og/eller aminoglykosider med liposomal amfotericin B er observert mye mindre hyppig enn ved samtidig administrering av konvensjonell amfotericin B. Periodisk overvåking av nyrefunksjon er anbefalt hos pasienter som får liposomal amfotericin B samtidig med andre nefrotoksiske legemidler.

Kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) og diuretika: Samtidig bruk av kortikosteroider, kortikotropin (ACTH) og diuretika (slynge- og tiaziddiuretika) kan forverre hypokalemi.

Digitalisglykosider: Liposomal amfotericin B-indusert hypokalemi kan forverre digitalistoksisitet.

Muskelrelaksantia: Liposomal amfotericin B-indusert hypokalemi kan forsterke den kurareliggende effekten av skjelett-/muskelrelaksantia (f.eks. tubokurarin).

Antimykotika: Samtidig administrering av flucytosin kan gi økt flucytosintoksisitet, siden celleopptaket kan bli økt og/eller utskillelsen i nyrene kan bli nedsatt.

Antineoplastiske midler: Samtidig bruk av antineoplastiske midler kan øke potensialet for nefrotoksisitet, bronkospasme og hypotensjon. Antineoplastiske midler skal brukes med forsiktighet.

Leukocytttransfusjoner: Akutt pulmonal toksisitet er rapportert hos pasienter som får konvensjonell amfotericin B (som natriumdeoksyklatkompleks) i løpet av eller kort tid etter en leukocytttransfusjon. Det er derfor anbefalt å utsette infusjoner så lenge som mulig etter denne hendelsen og å fortsette å overvåke lungefunksjonen.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Teratogenitetsstudier hos rotte og kanin indikerte at liposomal amfotericin B ikke har teratogent potensiale hos disse artene (se pkt. 5.3).

Sikkerhet av liposomal amfotericin B hos gravide kvinner har ikke blitt fastslått. Liposomal amfotericin B skal kun brukes ved graviditet hvis den mulige fordelene er større enn den mulige risikoen for moren og fosteret.

Systemiske soppinfeksjoner har blitt vellykket behandlet med konvensjonell amfotericin B uten noen tilsynelatende effekt på fosteret, men antallet rapporterte tilfeller er ikke tilstrekkelig til å trekke en konklusjon om sikkerheten av liposomal amfotericin B ved graviditet.

#### Amming

Det er ukjent om amfotericin B blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tatt i betraktning den mulige risikoen for barnet, fordelene av amming for barnet og fordelene av Amphotericin B liposomal

Tillomed for moren, må det tas en beslutning om amming under behandling med liposomal amfotericin B.

### Fertilitet

Det er ikke observert bivirkninger forbundet med reproduksjonsevnen hos hann- eller hunnrotter (se pkt. 5.3).

## **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det er ikke utført studier av effektene av liposomal amfotericin B på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Noen av bivirkningene forbundet med liposomal amfotericin B som er opplistet nedenfor, kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

## **4.8 Bivirkninger**

Feber og frysninger er de svært vanlige infusjonsreaksjonene som forventes ved administrering av liposomal amfotericin B.

Mindre vanlige infusjonsreaksjoner inkluderer et eller flere av følgende symptomer: stramhet eller smerter i brystet, dyspné, bronkospasme, rødme, takykardi, hypotensjon og muskel-/skjelettsmerter (beskrevet som artralgi, ryggsmertor eller beinsmerter). Disse bivirkningene avtar raskt når infusjonen stanses og kommer ikke nødvendigvis tilbake med hver etterfølgende dose eller kan utebli hvis infusjonen gis med langsom hastighet (i løpet av 2 timer). Infusjonsreaksjoner kan forebygges med premedisinering. Alvorlige infusjonsreaksjoner kan imidlertid gjøre at behandlingen med liposomal amfotericin B må seponeres permanent (se pkt. 4.4).

I to dobbeltblindede, komparative studier var insidensen av infusjonsreaksjoner hos pasienter behandlet med liposomal amfotericin B signifikant lavere enn hos pasienter som fikk konvensjonell amfotericin B eller amfotericin B-lipidkompleks.

Sammenslåtte studiedata fra randomiserte og kontrollerte kliniske studier med over 1000 pasienter som sammenlignet liposomal amfotericin B med konvensjonell amfotericin B viste at bivirkningene var signifikant mindre alvorlige og signifikant mindre vanlige hos pasienter behandlet med liposomal amfotericin B enn hos pasienter som fikk konvensjonell amfotericin B.

Konvensjonell amfotericin B er nefrotoksisk i en viss grad hos de fleste personer som fikk legemidlet intravenøst. I to dobbeltblindede studier var insidensen av nefrotoksisitet med liposomal amfotericin B (definert som serumkreatininøkning på mer enn to ganger baseline) omtrent halvparten av den med konvensjonell amfotericin B eller amfotericin B-lipidkompleks.

Følgende bivirkninger basert på kliniske studiedata og erfaring etter markedsføring er observert med liposomal amfotericin B. Frekvensen er basert på en analyse av sammenslåtte data fra kliniske studier med 688 pasienter behandlet med liposomal amfotericin B. Frekvensen av identifiserte bivirkninger basert på erfaring etter markedsføring er ikke kjent.

Bivirkninger er klassifisert etter organklasser (MedDRA) og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkninger rapportert med synkende alvorlighetsgrad.

Frekvensen av bivirkninger er basert på følgende kategorier:

|                |                                             |
|----------------|---------------------------------------------|
| Svært vanlige  | ( $\geq 1/10$ )                             |
| Vanlige        | ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )               |
| Mindre vanlige | ( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ )             |
| Sjeldne        | ( $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$ )         |
| Svært sjeldne  | ( $< 1/10\ 000$ )                           |
| Ikke kjent     | (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data) |

| Organklasser                                              | Svært vanlige     | Vanlige                                                                  | Mindre vanlige        | Svært sjeldne | Ikke kjent                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                    |                   |                                                                          | trombocytopeni        |               | anemi                                                                                                         |
| Forstyrrelser i immunsystemet                             |                   |                                                                          | anafylaktoid reaksjon |               | anafylaktoide reaksjoner, overfølsomhet                                                                       |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer              | hypokalemi        | hyponatremi, hypokalsemi, hypomagnesemi, hyperglykemi, hyperkalemi       |                       |               |                                                                                                               |
| Nevrologiske sykdommer                                    |                   | hodepine                                                                 | konvulsjoner          |               |                                                                                                               |
| Hjertesykdommer                                           |                   | takykardi                                                                |                       |               | hjerTESTans, arytmi                                                                                           |
| Karsykdommer                                              |                   | hypotensjon, vasodilatasjon, rødme                                       |                       |               |                                                                                                               |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum    |                   | dyspné                                                                   | bronkospasme          |               |                                                                                                               |
| Gastrointestinale sykdommer                               | kvalme, oppkast   | diaré, abdominalsmerter                                                  |                       |               |                                                                                                               |
| Sykdommer i lever og galleveier                           |                   | unormale leverfunksjonstester, hyperbilirubinemi, økt alkalisk fosfatase |                       |               |                                                                                                               |
| Hud- og underhudssykdommer                                |                   | utslett                                                                  |                       |               | angionevrotisk ødem                                                                                           |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 |                   | ryggsmert                                                                |                       |               | rhabdomyolyse (assosiert med hypokalemi), muskel-/skjelettsmerter (beskrevet som artralgi eller beinsmerter). |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             |                   | forhøyet kreatinin og blodurea                                           |                       |               | nyresvikt, nyreinsuffisiens                                                                                   |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | frysninger, feber | brystsmert                                                               |                       |               |                                                                                                               |

#### Interferens med fosfatanalyser:

Feilaktig forhøyede serumfosfatnivåer kan forekomme når prøver fra pasienter som får liposomal amfotericin B analyseres med PHOSm-analysen (f.eks. brukt i Beckman Coulter-analysatorer med *Synchron LX20*).

Forbigående hørselstap, tinnitus, synsforstyrrelser og diplopi er observert i sjeldne tilfeller under behandling med konvensjonell amfotericin B.

Etter infusjon av konvensjonell amfotericin B oppsto følgende bivirkninger også med ukjent frekvens: økt blodtrykk, agranulocytose, blodkoagulasjonsforstyrrelser, eosinofili, leukocytose, leukopeni, encefalopati, nevrologiske symptomer, perifer nevropati, nefrogen diabetes insipidus, makulopapuløst eksantem, kløe, hudeksfoliasjon, toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, leddsmert, muskelsmerter, akutt leversvikt, gulsott.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema)

## **4.9 Overdosering**

Toksisiteten av liposomal amfotericin B grunnet akutt overdosering har ikke blitt fastslått, men bivirkninger som er påvist å være assosiert med normale doser av liposomal amfotericin B (se pkt. 4.8 Bivirkninger) forventes.

Ved overdosering skal administreringen stanses umiddelbart. Pasientens kliniske status, inkludert nyre- og leverfunksjon, serumelektrolytter og hematologisk status, må overvåkes nøye. Pasientene skal håndteres i samsvar med deres kliniske behov. Hemodialyse eller peritonealdialyse har ingen tilsynelatende effekt på elimineringen av liposomal amfotericin B.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antimykotika til systemisk bruk, antibiotika; ATC-kode: J02AA01. Amfotericin B er et makrosyklisk, soppdrepende polyen-antibiotika som produseres av *Streptomyces nodosus*. Liposomer er lukkede, sfæriske vesikler som dannes fra flere ulike amfifile stoffer, for eksempel fosfolipider. Fosfolipider arrangeres i doble membraner så snart de kommer i kontakt med vandige oppløsninger. Innholdet av lipofile molekyler gjør at amfotericin B kan lagres i de doble lipidmembranene i liposomene. Avhengig av konsentrasjonen som oppnås i kroppsvæsker og soppens følsomhet, virker amfotericin B fungistatisk eller soppdrepende.

Legemidlet antas å virke ved å binde seg til sterolene i soppcellemembranen, hvilket endrer membranens permeabilitet og gjør at flere ulike små molekyler kan lekke gjennom membranen. Siden pattedyrceller også inneholder steroler, antas det at celledskaden som forårsakes av amfotericin B hos mennesker og sopp er basert på lignende mekanismer.

### Mikrobiologi:

Amfotericin B, den antimykotiske komponenten i Amphotericin B liposomal Tillomed, viser potent aktivitet *in vitro* mot en rekke sopparter, men ingen eller minimal effekt på bakterier og virus.

Prøver for soppkulturer og andre relevante laboratorietester (serologi, histopatologi) bør tas før behandlingen for å identifisere kausative organismer. Behandlingen kan igangsettes før resultatene av kulturer og andre laboratorietester foreligger. Når resultatene er tilgjengelig, skal antiinfektiv behandling justeres tilsvarende.

Susceptibilitet for utvalgte arter kan variere geografisk og med tid, og regional informasjon om susceptibilitet er ønskelig, særlig ved behandling av alvorlige infeksjoner. Informasjonen i tabell 1 og 2 er ment som en veiledning vedrørende sannsynligheten for at mikroorganismer vil være følsomme overfor liposomal amfotericin B. I likhet med alle antimikrobielle midler har det blitt identifisert kliniske isolater med redusert susceptibilitet overfor liposomal amfotericin B.

Susceptibilitetstesting for gjær og sporedannende muggsopp ble utført i henhold til metodene for Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee of the European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (AFST-EUCAST, Lass-Flörl et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(10):3637-41). Se tabell 1 og 2 for data på *in vitro*-susceptibilitet (MHK/MIC 90-verdier).

Tabell 1. *In vitro*-susseptibilitet av gjær overfor liposomal amfotericin B

| Art                                                      | Antall isolater | Område [ $\mu\text{g/ml}$ ] |
|----------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|
| <i>Candida</i> -arter                                    |                 |                             |
| <i>C. albicans</i>                                       | 59              | 0,015-0,12                  |
| <i>C. glabrata</i>                                       | 18              | 0,5-1                       |
| <i>C. parapsilosis</i>                                   | 18              | 0,5-1                       |
| <i>C. krusei</i>                                         | 19              | 0,5-2                       |
| <i>C. lusitaniae</i>                                     | 9               | 0,06-0,125                  |
| <i>C. tropicalis</i>                                     | 10              | 0,25-1                      |
| <i>C. guilliermondii</i>                                 | 4               | 0,06-0,12                   |
| Annet                                                    |                 |                             |
| <i>Saccharomyces cerevisiae</i>                          | 3               | 0,03-0,06                   |
| <i>Cryptococcus neoformans</i><br>var. <i>neoformans</i> | 10              | 0,06-0,12                   |
| <i>Cryptococcus neoformans</i><br>var. <i>gattii</i>     | 3               | 0,03-0,06                   |
| <i>Trichosporon inkin</i>                                | 3               | 0,03-0,06                   |
| <i>Trichosporon asahii</i>                               | 4               | 0,01-0,03                   |
| <i>Geotrichum candidum</i>                               | 4               | 0,06-0,25                   |

Tabell 2. *In vitro*-susseptibilitet av muggsopper overfor liposomal amfotericin B

| Art                                                    | Antall isolater | Område [ $\mu\text{g/ml}$ ] |
|--------------------------------------------------------|-----------------|-----------------------------|
| <i>Aspergillus</i> -arter                              |                 |                             |
| <i>A. fumigatus</i>                                    | 29              | 0,5-2                       |
| <i>A. terreus</i>                                      | 34              | 2-4                         |
| <i>A. flavus</i>                                       | 21              | 1-4                         |
| <i>A. niger</i>                                        | 13              | 1-2                         |
| Zygomycota                                             |                 |                             |
| <i>Rhizomucor</i> -arter                               | 17              | 0,3-0,125                   |
| <i>Absidia corymbifera</i>                             | 4               | 0,125-1                     |
| <i>Absidia</i> -arter                                  | 17              | 0,5-2                       |
| <i>Rhizopus microsporus</i><br>var. <i>oligosporus</i> | 3               | 0,03-0,25                   |
| <i>Rhizopus oryzae</i>                                 | 6               | 1-4                         |
| <i>Rhizopus</i> -arter                                 | 12              | 1-4                         |
| <i>Mucor hiemalis</i>                                  | 3               | 0,03-0,5                    |
| <i>Mucor</i> -arter                                    | 11              | 0,03-0,5                    |
| <i>Cunninghamella</i> -arter                           | 4               | 0,5-4                       |
| Annet                                                  |                 |                             |
| <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> -arter                              | 2               | 0,5-1                       |
| <i>Fusarium solani</i>                                 | 2               | 4-8                         |
| <i>Fusarium oxysporum</i>                              | 2               | 0,03-0,5                    |
| <i>Sporothrix schenckii</i>                            | 2               | 1-2                         |
| <i>Curvularia lunata</i>                               | 2               | 0,125-0,5                   |
| <i>Bipolaris australiensis</i>                         | 2               | 0,01-0,06                   |
| <i>Rhinocladiella aquaspersa</i>                       | 2               | 0,5-1                       |

Liposomal amfotericin B har vist effekt i dyrestudier av visceral leishmaniasis (forårsaket av *Leishmania infantum* og *Leishmania donovani*). Mus infisert med *Leishmania infantum* ble behandlet med liposomal amfotericin B 3 mg/kg i 3 til 7 doser. Alle doseregimene virket raskere enn natriumantimonglukonat hos mus uten tegn på toksisitet. Hos mus infisert med *Leishmania donovani* var liposomal amphotericin B 5 ganger mer effektiv og 25 ganger mindre toksisk enn konvensjonell amfotericin B.

## Brytningspunkter for susceptibilitetstesting

MIC (minste hemmende konsentrasjon)-tolkningskriterier for susceptibilitetstesting ble fastslått av European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) for amfotericin B og er oppført her: [https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints\\_en.xlsx](https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx)

## *Klinisk effekt og sikkerhet*

Effekten av liposomal amfotericin B har blitt fastslått i en rekke kliniske studier ved behandling av systemiske soppinfeksjoner, ved behandling av feber med ukjent opphav hos nøytropene pasienter og ved behandling av visceral leishmaniasis. Disse studiene inkluderer komparative randomiserte studier av liposomal amfotericin B kontra konvensjonell amfotericin B med bekreftet *Aspergillus*- og *Candida*-infeksjon, der effekten av begge legemidlene var sammenlignbar. Hos både voksne og pediatriske pasienter med nøytropen feber og mistenkt soppinfeksjon har resultatene av en randomisert, dobbeltblindet klinisk studie vist at liposomal amfotericin B administrert ved 3 mg/kg/døgn er like effektivt som konvensjonell amfotericin B. Effektiviteten av liposomal amfotericin B til behandling av visceral leishmaniasis ble tydelig vist i en stor populasjon av immunkompetente og immunsvekkede pasienter.

Invasive filamentøse soppinfeksjoner (IFFI-er), inkludert *Aspergillus spp.*: Effekten av liposomal amfotericin B til primær behandling av bekreftet eller sannsynlig IFFI ble vist i en omfattende, prospektiv, randomisert multisenterstudie (AmBiLoad-studien) hos immunkompromitterte, primært nøytropene voksne og barn (> 30 dager). Pasientene ble observert i 12 uker. En standarddose på 3 mg/kg/døgn (n = 107) ble sammenlignet med et metningsdoseregime på 10 mg/kg/døgn (n = 94) i de første 14 behandlingsdagene. Responsraten i det modifiserte intent-to-treat-analysesettet var 50 % hos pasienter med standarddosering og 46 % med metningsdoseregimet. Forskjellene var ikke statistisk signifikante. Median tid til korrigering av feber var lignende for standarddosering og metningsdoseregimet (henholdsvis 6 og 5 dager). Tolv uker etter første administrering av liposomal amfotericin B var overlevelseshraten 72 % ved standarddosering og 59 % for metningsdoseregimet. Denne forskjellen var ikke statistisk signifikant.

Invasiv candidiasis: I en randomisert, dobbeltblindet, multinasjonal ikke-underlegenhetsstudie hos voksne og barn var liposomal amfotericin B (3 mg/kg/døgn) som primær behandling av candidemi eller invasiv candidiasis like effektiv som mikafungin (100 mg/døgn [kroppsvikt > 40 kg] eller 2 mg/kg/døgn [kroppsvikt ≤ 40 kg]). Liposomal amfotericin B og mikafungin ble administrert over en median varighet på 15 dager. Responsraten var 89,5 % (170/190) i gruppen med liposomal amfotericin B og 89,6 % (181/202) i mikafungingruppen (iht. protokollanalysesett) (Kuse et al., *Lancet* 2007; 369:1519-27). Den pediatriske understudien, som inkluderte pasienter fra fødselen, inkludert prematurfødte barn, viste en numerisk høyere respons hos pasienter av alle aldre som ble behandlet med liposomal amfotericin B, med unntak av prematurfødte barn. Responsraten var 88,1 % (37/42) for liposomal amfotericin B og 85,4 % (35/41) for Micafungin (per Protocol Analysis Set) (Queiroz-Zelles et al., *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2008; 27 (9): 1-7)

Invasiv mukormykose (zygomykose): Det er ikke utført omfattende, randomiserte kliniske studier innen mukormykose. I en retrospektiv studie over en periode på 15 år ble det inkludert 59 hematologiske pasienter med bekreftet eller mistenkt mukormykose (zygomykose). Behandlingen var vellykket hos 18 pasienter (37 %): 9 av 39 pasienter som fikk konvensjonell amfotericin B (23 %) og 7 av 12 pasienter som fikk liposomal amfotericin B (58 %) responderte på behandlingen (Pagano et al., *Haematologica*. 2004;89(2):207-14). Working Group on Zygomycosis i European Confederation of Medical Mycology (ECMM) har prospektivt samlet inn tilfeller fra pasienter med zygomykose. 130 pasienter fikk liposomal amfotericin B enten alene eller i kombinasjon som førstelinjehandling. Hos pasienter som fikk liposomal amfotericin B som eneste antimykotika og ble helbredet, var median behandlingsvarighet 55 dager (område 14–169 dager) og median døgndose var 5 mg/kg (område 3–10 mg/kg). Overlevelseshraten var 68 % (Skiada et al; *Clin Microbiol Infect* 2011; 17 (12): 1859-67).

I en pilotstudie med 20 pasienter ble liposomal amfotericin B (doser  $\geq 5$  mg/kg) alene sammenlignet med liposomal amfotericin B pluss deferasiroks. Total suksessrate (overlevelse, klinisk stabilitet, radiologisk forbedring) var 67 % (6 av 9 pasienter) etter 30 dager og 56 % (5 av 9 pasienter) etter 90 dager i gruppen som fikk liposomal amfotericin B alene, hver sammenlignet med 18 % (2 av 11 pasienter) etter 30 og 90 dager med liposomal amfotericin B pluss deferasiroks (Spellberg et al; j Antimicrob chemother 2012; 67: 715-22).

I en prospektiv pilotstudie av høydosert (10 mg/kg/døgn) liposomal amfotericin B til innledende behandling av mukormykose, var median behandlingsvarighet for pasienter som fikk 10 mg/kg/døgn 13,5 dager (område 0–28 dager). Det primære endepunktet var behandlingssuksess i uke 4 eller ved slutten av behandlingen (hvis tidligere). Tolv (36 %) av 33 evaluerbare pasienter responderte (18 % fullstendig remisjon [Cr; komplett respons], 18 % delvis remisjon [Pr; partiell respons]). Responsraten økte til 45 % i uke 12. Overlevelseshraten var 62 % i uke 12 og 47 % i uke 24 (Lanternier et al; j Antimicrob Chemother 2015; 70 (11): 3116-23).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Den farmakokinetiske profilen til liposomal amfotericin B, basert på totale plasmakonsentrasjoner av amfotericin B, ble fastslått hos onkologiske pasienter med febril nøytropeni og hos benmargstrasplanterte pasienter som hver fikk 1 timers infusjoner på 1–7,5 mg/kg/døgn liposomal amfotericin B i 3 til 20 dager. Den farmakokinetiske profilen til liposomal amfotericin B er signifikant forskjellig fra det som rapporteres i litteraturen for konvensjonelle doseringsformer av amfotericin B: Både plasmakonsentrasjon ( $C_{max}$ ) og eksponering ( $AUC_{0-24}$ ) var høyere etter administrering av liposomal amfotericin B enn etter administrering av konvensjonell amfotericin B. De farmakokinetiske parametrene for liposomal amfotericin B etter administrering av den første og siste dosen (gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik) var innenfor følgende områder:

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

De farmakokinetiske minimums- og maksimumsverdiene har ikke nødvendigvis blitt fastslått med hensyn til de respektive minimums- og maksimumsdosene. Etter administrering av liposomal amfotericin B ble det raskt oppnådd en likevektstilstand (normalt etter 4 dagers behandling) (steady state).

Farmakokinetikken til liposomal amfotericin B etter administrering av den første dosen ser ikke ut til å være lineær, det vil si at serumkonsentrasjonene av liposomal amfotericin B ikke er proporsjonale med den økte dosen. Dette ikke-proporsjonale dose-/responsforholdet antas å skyldes metning av retikuloendotelial clearance av liposomal amfotericin B. Det var ingen signifikant akkumulasjon av legemidlet i plasma etter gjentatt administrering av 1 til 7,5 mg/kg/døgn. Distribusjonsvolumet ved dag 1 og ved steady state antyder at liposomal amfotericin B distribueres til vev i omfattende grad. Halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) av liposomal amfotericin B etter gjentatt dosering var ca. 7 timer. Verdier ble målt i et område på seks til ti timer. Utskillelse av liposomal amfotericin B har ikke blitt undersøkt. Metabolismeveiene for amfotericin B og liposomal amfotericin B er ikke kjent.

Basert på liposomstørrelsen antas det at liposomal amfotericin B verken gjennomgår glomerulær filtrasjon eller skilles ut i nyrene, og slik unngår interaksjon mellom amfotericin B og cellene i de distale tubuli. Dette reduserer risikoen for nefrotoksisitet som er observert med konvensjonelle doseringsformer av amfotericin B.

### Nedsatt nyrefunksjon

Effekten av nedsatt nyrefunksjon på farmakokinetikken til liposomal amfotericin B har ikke blitt uttrykkelig undersøkt. Basert på tilgjengelige data kan det antas at ingen dosejustering er nødvendig

hos pasienter som gjennomgår hemodialyse- eller hemofiltrasjonsprosedyrer. Om mulig, skal Amphotericin B liposomal Tillomed derfor ikke administreres under den faktiske prosedyren.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I subkroniske toksisitetsstudier hos hund (én måned), kanin (én måned) og rotte (tre måneder) ved doser tilsvarende eller, hos enkelte arter, lavere enn de kliniske terapeutiske dosene på 1 til 3 mg/kg/døgn, ble liposomal amfotericin B-toksisitet rettet mot leveren og nyrene – som begge også er målorganer for amfotericin B-toksisitet.

Liposomal amfotericin B er påvist å være ikke-mutagen i bakterie- og pattedyrsystemer.

Det er ikke utført studier av karsinogenitet med liposomal amfotericin B.

Det er ikke observert bivirkninger forbundet med reproduksjonsevnen hos hann- eller hunnrotter.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Hjelpetoffer

Hydrogenert soyefosfatidylkolin  
Kolesterol  
Distearolfosfatidylglyserol  
All-*rac*- $\alpha$ - tokoferol  
Sukrose  
Dinatriumsuksinatheksahydrat  
Natriumhydroksid (E 524) (til justering av pH)  
Saltsyre, konsentrert (37 %) (til justering av pH)

### 6.2 Uforlikeligheter

Amphotericin B liposomal Tillomed er ikke kompatibel med saltløsninger og kan ikke blandes med noen andre legemidler eller elektrolytter.

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

### 6.3 Holdbarhet

5 år

#### Holdbarhet etter rekonstituering/fortynning

Fra et mikrobiologisk ståsted, siden Amphotericin B liposomal Tillomed ikke inneholder et bakteriestatisk middel, bør det rekonstituerte eller fortynnete legemidlet brukes umiddelbart.

Oppbevaringstidene og oppbevaringsbetingelsene under og før administrering er brukerens ansvar og bør normalt ikke være lengre enn 24 timer ved 2–8 °C, med mindre rekonstituering har funnet sted under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Følgende kjemiske og fysiske stabilitetsdata under bruk for Amphotericin B liposomal Tillomed er imidlertid vist:

#### *Holdbarhet etter rekonstituering*

Hetteglass i 48 timer ved  $25 \pm 2$  °C eksponert for omgivelsesbelysning.

Hetteglass og polypropylensprøyter inntil 7 dager ved 2–8 °C.

Skal ikke fryses.

IKKE OPPBEVAR delvis brukte hetteglass til fremtidig pasientbruk.

#### *Holdbarhet etter fortynning med glukoseoppløsning til injeksjonsvæske*

PVC-infusjonspose:  $25 \pm 2$  °C eller 2–8 °C. Skal ikke fryses.

Se tabellen under for anbefalinger:

| Fortynningsmiddel                                     | Konsentrasjon | Konsentrasjon av amfotericin B mg/ml | Maksimum oppbevaringstid ved 2–8 °C | Maksimum oppbevaringstid ved $25 \pm 2$ °C |
|-------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------|
| Glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) til infusjonsvæske   | 1:2           | 2,0                                  | 7 dager                             | 72 timer                                   |
|                                                       | 1:8           | 0,5                                  | 7 dager                             | 72 timer                                   |
|                                                       | 1:20          | 0,2                                  | 4 dager                             | 24 timer                                   |
| Glukoseoppløsning 100 mg/ml (10 %) til infusjonsvæske | 1:2           | 2,0                                  | 48 timer                            | 72 timer                                   |
| Glukoseoppløsning 200 mg/ml (20 %) til infusjonsvæske | 1:2           | 2,0                                  | 48 timer                            | 72 timer                                   |

Polyolefin-infusjonsposer:  $25 \pm 2$  °C eller 2–8 °C. Skal ikke fryses.

Se tabellen under for anbefalinger:

| Fortynningsmiddel                                     | Konsentrasjon | Konsentrasjon av amfotericin B mg/ml | Maksimum oppbevaringstid ved 2–8 °C | Maksimum oppbevaringstid ved $25 \pm 2$ °C |
|-------------------------------------------------------|---------------|--------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------|
| Glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) til infusjonsvæske   | 1:2           | 2,0                                  | 7 dager                             | 24 timer                                   |
|                                                       | 1:8           | 0,5                                  | 7 dager                             | 24 timer                                   |
|                                                       | 1:20          | 0,2                                  | 7 dager                             | 24 timer                                   |
| Glukoseoppløsning 100 mg/ml (10 %) til infusjonsvæske | 1:2           | 2,0                                  | 48 timer                            |                                            |
|                                                       | 1:20          | 0,2                                  | 48 timer                            |                                            |
| Glukoseoppløsning 200 mg/ml (20 %) til infusjonsvæske | 1:2           | 2,0                                  | 48 timer                            |                                            |

## 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

## 6.5 Emballasje (type og innhold)

Amphotericin B liposomal Tillomed leveres i 20 ml sterile, klare hetteglass av type I.

Lukkemekanismen består av en mørkegrå omniflex 3G-belagt bromobutylgummipropp og vippeforsegling med aluminiumsring, utstyrt med en avtakbar blå plasthette uten trykk. Hetteglass til engangsbruk er tilgjengelig i esker med 5 mikron filtre.

#### Pakningsstørrelse:

1 hetteglass med 1 filter og 10 hetteglass med 10 filtre.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

## 6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

**Les dette avsnittet i sin helhet før du starter tilberedningen.**

*På grunn av de unike farmakokinetiske egenskapene tilsvarende ikke legemidlet ikke-liposomale formuleringer av amfotericin B.*

Pass på at disse legemidlene ikke blandes, siden dosene varierer.

**Amphotericin B liposomal Tillomed skal kun rekonstitueres med sterilt vann til injeksjonsvæske (uten antibakterielle midler) og fortynnes i glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) eller 200 mg/ml (20 %) til infusjon.**

Amphotericin B liposomal Tillomed er ikke kompatibel med natriumkloridoppløsning og skal aldri løses opp eller fortynnes med natriumkloridoppløsning eller administreres via en intravenøs slange som tidligere er brukt til natriumklorid, med mindre denne tidligere er skylt med glukoseoppløsning 50 mg/mL (5 %), 100 mg/ml (10 %) eller 200 mg/ml (20 %) til infusjonsvæske. Hvis dette ikke lar seg gjøre, skal Amphotericin B liposomal Tillomed administreres gjennom en separat slange. Amphotericin B liposomal Tillomed skal IKKE blandes med noen andre legemidler eller elektrolytter. Bruk aseptisk teknikk under alle arbeidstrinn, siden verken Amphotericin B liposomal Tillomed eller de spesifiserte oppløsningene til oppløsning og fortynning inneholder konserveringsmidler.

Etter rekonstituering er pH mellom 5,0 og 6,0 og osmolalitet mellom 200 mOsmol/kg og 400 mOsmol/kg.

Den bruksklare Amphotericin B liposomal Tillomed infusjonsvæske, dispersjon tilberedes som følger:

1. Injiser 12 ml sterilt vann til injeksjonsvæske inn i hvert hetteglass med Amphotericin B liposomal Tillomed for å oppnå en oppløsning som inneholder (totalt volum 12,5 ml) 4 mg/ml amfotericin B.
2. UMIDDELBART etter tilsetning av vannet, RISTER DU FLASKEN(E) KRAFTIG I MINST 30 SEKUNDER for å løse opp Amphotericin B liposomal Tillomed fullstendig. Etter rekonstituering med vann til injeksjonsvæske er konsentratet en gjennomsiktig, gul dispersjon. Undersøk hetteglasset visuelt for partikler og rist til det oppnås fullstendig dispersjon, men ikke i mer enn 120 sekunder. Dispersjonen skal ikke brukes hvis det finnes tegn på partikkelutfelling.
3. Beregn mengden av rekonstituert Amphotericin B liposomal Tillomed (konsentrasjon 4 mg/ml) som skal fortynnes ytterligere (se tabell 4).
4. Den bruksklare infusjonsvæsken, dispersjon oppnås ved å fortynne rekonstituert Amphotericin B liposomal Tillomed med 1–19 volum glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) eller 200 mg/ml (20 %) til infusjonsvæske. Sluttkonsentrasjonen er derfor i det anbefalte området på 2,0–0,2 mg/ml amfotericin B som Amphotericin B liposomal Tillomed (se tabell 4).
5. Trekk opp ønsket volum av rekonstituert Amphotericin B liposomal Tillomed inn i en steril sprøyte og overfør det til en steril beholder med den påkrevde mengden glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %), 100 mg/ml (10 %) eller 200 mg/ml (20 %) til infusjonsvæske ved bruk av det medfølgende 5 µm filteret.

Et integrert membranfilter kan brukes til intravenøs infusjon av Amphotericin B liposomal Tillomed. Filterets gjennomsnittlige porediameter bør imidlertid være minst 1,0 µm.

**Tabell 4:Eksempel på tilberedning av Amphotericin B liposomal Tillomed infusjonsvæske, dispersjon med en dose på 3 mg/kg/døgn i glukoseoppløsning 50 mg/ml (5 %) til infusjonsvæske.**

| Kroppsvekt (kg) | Antall påkrevde hetteglass | Mengden av liposomal amfotericin B (mg) som skal trekkes opp for ytterligere fortynning | Volum av rekonstituert liposomal amfotericin B (ml)* | Tilbered en 0,2 mg/ml konsentrasjon (1:20 fortynning) |                                                                         | Tilbered en 2,0 mg/ml konsentrasjon (1:2 fortynning) |                                                                         |
|-----------------|----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                 |                            |                                                                                         |                                                      | Påkrevd volum 50 mg/ml (5 %) glukose (ml)             | Totalt volum (ml; Liposomal amfotericin B pluss 50 mg/ml (5 %) glukose) | Påkrevd volum 50 mg/ml (5 %) glukose (ml)            | Totalt volum (ml; Liposomal amfotericin B pluss 50 mg/ml (5 %) glukose) |
| 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                                                                   |

\* Hvert hetteglass med Amphotericin B liposomal Tillomed (50 mg) er rekonstituert med 12 ml vann til injeksjonsvæsker for å gi en konsentrasjon på 4 mg/ml av amfotericin B.

Legemidlet er **kun til engangsbruk** og **ikke anvendt oppløsning bør destrueres**. Oppbevar ikke åpne hetteglass til fremtidig bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## 7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

## 8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15500

## 9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: xx.juni.2025

Dato for siste fornyelse:

## 10. OPPDATERINGSDATO

06.06.2025