FUNGIZONE 50 mg polvere per soluzione per infusione
amfotericina B

Categoria farmacoterapeutica
Antimicotici per uso sistemico. Antibiotici.

Indicazioni terapeutiche
FUNGIZONE (amfotericina B) trova specifica indicazione nel trattamento delle infezioni micotiche disseminate, potenzialmente gravi e progressive (non va usata per micosi non invasive), comprendenti la coccidioidomicosi, la criptococcosi (torulosi), la moniliasi disseminata, l'istoplasmosi, la leishmaniosi sudamericana (come seconda scelta) e la blastomicosi nord e sudamericana.

Controindicazioni
Il prodotto è controindicato nei soggetti con ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti a meno che, a giudizio del medico, la malattia da trattare sia pericolosa per la vita del paziente e curabile soltanto con la terapia di amfotericina B.

Precauzioni per l'uso
Questo può essere l'unico trattamento disponibile per alcune infezioni micotiche potenzialmente letali, in ogni caso il potenziale beneficio deve essere valutato alla luce del rischio di comparsa di reazioni indesiderate, alcune delle quali potenzialmente pericolose per il paziente. L'amfotericina B deve essere usata per via endovenosa soltanto in pazienti ospedalizzati o sotto stretta sorveglianza clinica, limitando il suo impiego a quei casi in cui sia stata stabilita, preferibilmente mediante coltura positiva o esame istologico, una diagnosi di infezione micotica ingravescente e potenzialmente grave rispondente al trattamento con questo antibiotico.
L'infusione endovenosa rapida, inferiore ad 1 ora, soprattutto in pazienti con insufficienza renale, è stata associata ad iperpotassiemia ed aritmia e perciò dovrà essere evitata.
E' stata riportata leucoencefalopatia conseguente alla somministrazione di amfotericina B in pazienti sottoposti ad irradiazione corporea totale.
Durante la terapia occorre controllare frequentemente la funzione renale. Sarebbe consigliabile monitorare anche la funzione epatica, gli elettroliti (in particolare magnesio e potassio) e l'emocromo su base regolare. I risultati di questi test dovrebbero guidare eventuali aggiustamenti posologici.
Casi di eventi neurologici come aracnoidite, mielopatia, paresi e paralisi sono stati associati alla via di somministrazione intratecale (vedere sezione Dose, modo e tempo di somministrazione).
Nel caso in cui la somministrazione del farmaco venga sospesa per un periodo di tempo superiore a 7 giorni, la terapia va reinstaurata iniziando con la dose minima, vale a dire 0,25 mg/kg di peso corporeo e aumentandola poi gradualmente fino a raggiungimento del dosaggio ottimale, secondo le modalità descritte sotto il titolo "Dose, modo e tempo di somministrazione".
Fare attenzione nel prevenire un sovradosaggio involontario di FUNGIZONE, che può causare arresto cardiaco potenzialmente fatale o cardiorespiratorio. E' importante verificare, prima della somministrazione, che il nome e il dosaggio del medicinale siano corretti (vedere sezioni Dose, modo e tempo di somministrazione e Sovradosaggio).

Interazioni
Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.
I seguenti farmaci possono causare interazioni quando somministrati insieme all'amfotericina B:

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- Altri prodotti nefrotossici: per es. cisplatino, pentamidina, aminoglicosidi e ciclosporine, possono favorire un aumento della tossicità renale. Per questo motivo andranno usati in associazione con FUNGIZONE con estrema cautela.
- Corticosteroidi e corticotropina (ACTH) possono aumentare l'ipopotassiemia indotta dall'amfotericina B.
- Agenti i cui effetti o la cui tossicità sono aumentati dall'ipopotassiemia: per es. glicosidi digitalici, rilassanti muscolo-scheletrici ed antiaritmici.
- Flucitosina: l'uso combinato con amfotericina B può aumentare la tossicità della flucitosina probabilmente incrementando la sua captazione cellulare e/o compromettendo la sua escrezione renale.
- Trasfusioni leucocitarie: sebbene non osservato in tutti gli studi, sono state riportate reazioni polmonari acute in pazienti ai quali era stata somministrata amfotericina B durante o subito dopo trasfusioni leucocitarie. Per questo motivo è consigliabile separare quanto possibile queste infusioni e controllare la funzionalità polmonare.

Avvertenze speciali

Gravidanza e allattamento

Gli studi riproduttivi negli animali non hanno evidenziato rischi per il feto che siano dovuti all'amfotericina B iniettabile. Infezioni fungine sistemiche sono state efficacemente trattate in donne gravide senza effetti apprezzabili sul feto, ma il numero dei casi riportati è basso. Dato che gli studi sugli animali non sono sempre predittivi della risposta nell'uomo, e data la mancanza di studi adeguati e ben controllati su donne gravide, **l'uso di FUNGIZONE in gravidanza è da riservare ai casi di assoluta necessità e soltanto se i potenziali benefici per la madre superano i potenziali rischi per il feto.**

Non è noto se l'amfotericina B sia escreta nel latte materno. In considerazione della potenziale tossicità dell'amfotericina B, è prudente consigliare alla paziente di sospendere l'allattamento.

Dose, modo e tempo di somministrazione

FUNGIZONE (amfotericina B) deve essere somministrato mediante fleboclisi **lenta** entro un periodo di tempo compreso approssimativamente fra le 2 e le 6 ore (in base alla dose somministrata), con le abituali precauzioni osservate per la terapia endovenosa. La concentrazione consigliata per la fleboclisi è di 0,1 mg/ml (1 mg/10 ml).

Poiché la tolleranza all'amfotericina B varia da individuo a individuo, il dosaggio va stabilito in base alla necessità del singolo paziente (sede dell'infezione, agente eziologico, ecc). Il trattamento deve essere istituito con una dose giornaliera di 0,25 mg/kg di peso corporeo (in 2-6 ore) che poi si aumenta gradualmente fino a raggiungere un dosaggio ottimale. Sebbene non sia stato provato essere un metodo attendibile per svelare un'intolleranza, la somministrazione di una dose iniziale (1 ml in 20 ml di soluzione di destrosio al 5%) endovena in 20-30 minuti dovrebbe essere preferita. La temperatura, il polso, la respirazione e la pressione saranno controllate ogni 30 minuti per 2-4 ore. I pazienti in buone condizioni cardiopolmonari con infezione fungina grave e rapidamente ingravescente, che hanno tollerato la dose iniziale senza gravi reazioni possono ricevere 0,3 mg/kg di amfotericina B endovena in 2-6 ore. Si consiglia una seconda dose più piccola (es. 5-10 mg) in quei pazienti con disfunzione cardiopolmonare o una reazione grave alla dose test.

Il dosaggio può dunque essere aumentato di 5-10 mg al giorno fino al dosaggio finale di 0,5-1 mg/kg. Il dosaggio giornaliero totale può, in genere, aggirarsi su un livello di 1 mg/kg di peso corporeo (o di 1,5 mg/kg a giorni alterni) con infezioni severe causate da patogeni meno suscettibili.

Avvertenza: sono disponibili differenti formulazioni parenterali di amfotericina B. Verificare il nome e il dosaggio del medicinale. FUNGIZONE contiene amfotericina B <u>NON-liposomiale</u>. Per la posologia attenersi a quanto sopra

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

riportato. In nessun caso si deve superare un dosaggio giornaliero totale di 1,5 mg/kg di peso corporeo. Un sovradosaggio da amfotericina B può produrre un arresto cardiaco potenzialmente fatale o cardiorespiratorio (vedere sezione Precauzioni per l'uso e Sovradosaggio).
Il trattamento delle micosi profonde può durare da 6 a 12 settimane o più.

Moniliasi
Nelle infezioni disseminate o profonde, le dosi usuali vanno da 0,4 a 0,6 mg/kg/die per 4 settimane o più. In dipendenza dalla severità dell'infezione possono essere necessari dosaggi fino a 1 mg/kg/die. Il trattamento prosegue fino al miglioramento clinico e può essere necessario somministrare dosi complessive di 2-4 g negli adulti. Dosaggi più bassi (0,3 mg/kg/die) possono essere impiegati in circostanze speciali, per esempio nelle esofagiti da candida, resistenti alla terapia locale e nell'impiego concomitante con altri antifungini.

Criptococcosi
Il trattamento della criptococcosi con FUNGIZONE nei pazienti non immunocompromessi richiede di norma dosi di 0,3 mg/kg/die per periodi di circa 4-6 settimane o fino a che le colture settimanali risultino negative per un mese. Nei pazienti immunosoppressi e/o con meningite, l'amfotericina B può essere data in combinazione con altri antifungini per 6 settimane, con dosaggi che possono essere aumentati in pazienti gravemente ammalati o in quelli che ricevono il farmaco da solo.
Nei pazienti con meningite criptococcica e AIDS, può essere necessario impiegare dosi più elevate (0,7-0,8 mg/kg/die) e per un periodo più lungo, fino a 12 settimane. Nei pazienti con AIDS con colture negative dopo un ciclo di trattamento, può essere considerata una terapia cronica soppressiva, es. 1 mg/kg per settimana.

Coccidioidomicosi
Nella coccidioidomicosi primaria che richiede un trattamento, FUNGIZONE deve essere impiegato a dosi di 1 mg/kg/die fino ad un massimo di 1,5 mg/kg/die, per una dose cumulativa da 0,5 a 2,5 g negli adulti, in relazione alla severità del sito dell'infezione. Nelle meningiti coccidioidali, può essere richiesta la somministrazione sistemica o intratecale come descritto nei riferimenti standard.

Blastomicosi
Nei pazienti gravemente malati con blastomicosi, FUNGIZONE è raccomandato a dosaggi compresi tra 0,3 e 1 mg/kg/die fino ad una dose complessiva di 1,5-2,5 g negli adulti.

Istoplasmosi
Nell'istoplasmosi cronica polmonare o disseminata, si raccomandano dosaggi compresi tra 0,5 e 1 mg/kg/die fino ad una dose complessiva di 2-2,5 g negli adulti.

Uso pediatrico
La sicurezza e l'efficacia nei pazienti in età pediatrica non sono state stabilite con studi adeguati e ben controllati. Infezioni fungine sistemiche sono state trattate nei pazienti pediatrici senza alcuna segnalazione di particolari effetti indesiderati.

Durata del trattamento
Secondo prescrizione medica.

Istruzioni per l'uso e la manipolazione
FUNGIZONE (amfotericina B) deve essere somministrato mediante fleboclisi **lenta** entro un periodo di tempo compreso approssimativamente fra le 2 e le 6 ore (in base alla dose somministrata), con le abituali precauzioni osservate per la terapia endovenosa. La

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

concentrazione consigliata per la fleboclisi è di 0,1 mg/ml (1 mg/10 ml).

Preparazione delle soluzioni

Allestire una prima concentrazione di 5 mg di amfotericina B per ml aggiungendo alla polvere secca contenuta nel flaconcino 10 ml di acqua distillata sterile apirogena **senza agenti batteriostatici** e agitando il flaconcino fino ad ottenere una soluzione colloidale limpida.

Per ottenere la soluzione da impiegarsi per la fleboclisi, la cui concentrazione è di 0,1 mg di amfotericina B per ml, si diluisce ulteriormente la prima soluzione con soluzione di destrosio al 5% **di pH superiore a 4,2**. Il pH di ogni contenitore di soluzione di destrosio dovrà essere controllato prima dell'uso. Le soluzioni di destrosio commerciali hanno di norma un pH superiore a 4,2; se tuttavia, fosse inferiore, occorrerà aggiungere alla soluzione di destrosio 1 o 2 ml di tampone prima di impiegarla per diluire la soluzione concentrata di amfotericina B. Il tampone che si consiglia ha la seguente composizione: sodio fosfato dibasico (anidro) 1,59 g, sodio fosfato monobasico (anidro) 0,96 g, acqua distillata sterile apirogena q.b. a 100 ml. Prima di aggiungerlo alla soluzione di destrosio, il tampone dovrà essere sterilizzato mediante filtrazione attraverso un materiale filtrante che sia in grado di trattenere i microrganismi oppure mediante passaggio in autoclave alla temperatura di 121 °C per 30 minuti.

Avvertenza: poiché nessun preservante o agente batteriostatico è presente nell'antibiotico o nei materiali impiegati per prepararlo per la somministrazione, **tutte le operazioni per l'allestimento della soluzione per la fleboclisi devono essere effettuate in rigorosa asepsi. Usare un ago sterile per il prelievo e l'introduzione dei diluenti nel flaconcino. Non ricostituire la soluzione con soluzioni saline. L'impiego di diluenti diversi da quelli consigliati e la presenza di un agente batteriostatico (ad es. alcool benzilico) nel diluente possono causare precipitazione dell'antibiotico. Non usare la concentrazione iniziale o la soluzione per la fleboclisi se nell'una o nell'altra vi sia evidenza di precipitazione o materiale estraneo.**

Per l'infusione endovenosa di amfotericina B può essere usato un filtro a membrana in linea; tuttavia, il diametro medio di ciascun poro non deve essere inferiore a 1,0 micron per assicurare il passaggio della soluzione colloidale.

Sovradosaggio

Dosi eccessive di amfotericina B iniettabile possono causare arresto cardiaco potenzialmente fatale
e cardio-circolatorio.

In caso di sovradosaggio (anche sospetto), interrompere la terapia, monitorizzare il quadro clinico del paziente (per es.: funzione cardio-respiratoria, renale ed epatica, quadro ematologico, equilibrio elettrolitico) ed instaurare le opportune misure di supporto. L'amfotericina B non è emodializzabile. Prima di iniziare nuovamente la terapia con amfotericina B iniettabile, la condizione del paziente dovrà essere stabilizzata (inclusa la correzione dello squilibrio elettrolitico, ecc.).

In caso di assunzione accidentale di una dose eccessiva di FUNGIZONE avvertire immediatamente il medico o rivolgersi al più vicino ospedale.

SE HA QUALSIASI DUBBIO SULL'USO DI FUNGIZONE, RIVOLGERSI AL MEDICO O AL FARMACISTA.

Effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, FUNGIZONE può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestano.

Sebbene qualche paziente riesca a tollerare il pieno dosaggio endovenoso di amfotericina B senza difficoltà, nella maggior parte dei casi si avranno delle manifestazioni di intolleranza, in particolare all'inizio della terapia.

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Reazioni acute come brividi, febbre, anoressia, nausea, vomito cefalea, mialgia, artralgia e ipotensione si osservano comunemente in seguito alla somministrazione endovenosa di amfotericina B.
La tollerabilità può essere migliorata con l'impiego di acido acetilsalicilico, di antipiretici come il paracetamolo, di antistaminici o antiemetici.
Durante il trattamento con amfotericina B, in alcuni pazienti è stata usata meperidina (25-50 mg ev) per diminuire la durata o l'intensità dei brividi e della febbre che seguono la terapia con amfotericina B.
La somministrazione endovenosa di piccole quantità di corticosteroidi surrenali, prima o durante l'infusione di amfotericina B, può aiutare a controllare le reazioni febbrili. Il dosaggio e la durata d'impiego di questi corticosteroidi deve essere mantenuta al minimo (vedere Interazioni).
La somministrazione di eparina (1000 unità per infusione), la rotazione del sito di iniezione, l'uso di aghi pediatrici per le vene del capo e la terapia a giorni alterni possono ridurre la frequenza di tromboflebiti. Uno stravaso può causare irritazione chimica.

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- ipokaliemia[1]
- brividi[2], piressia
- creatinina ematica aumentata[1]

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 10):
- anemia
- ipomagnesemia, appetito ridotto
- cefalea
- ipotensione
- dispnea
- nausea, vomito, diarrea
- prova di funzione epatica anormale
- insufficienza renale acuta, azotemia[1]
- dolore in sede di iniezione (con o senza flebite o tromboflebite)

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino ad 1 persona su 100):
- agranulocitosi, leucopenia, trombocitopenia
- neuropatia periferica
- aritmia (compresa fibrillazione ventricolare)
- broncospasmo
- dolore addominale superiore
- ittero
- eruzione cutanea
- mialgia
- danno renale

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino ad 1 persona su 1000):
- coagulopatia, eosinofilia, leucocitosi
- reazione anafilattoide/ anafilattica
- iperkaliemia
- encefalopatia[3], convulsione
- visione offuscata, diplopia
- perdita dell'udito, tinnitus, vertigine
- arresto cardiaco, insufficienza cardiaca
- ipertensione, shock
- alveolite allergica, edema polmonare non cardiogeno
- gastroenterite emorragica, melena, dispepsia

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- insufficienza epatica acuta
- necrolisi tossica epidermica[4], sindrome di Stevens-Johnson[4], eruzione maculo-papulosa, esfoliazione della cute[4], prurito
- artralgia
- anuria, oliguria, diabete insipido nefrogeno[4], acidosi renale tubulare[1], nefrocalcinosi[1], ipostenuria[1]
- rossore, malessere, dolore
- peso diminuito

[1] Queste reazioni avverse generalmente migliorano con l'interruzione della terapia, tuttavia spesso si instaurano alcune disfunzioni permanenti, specialmente nei pazienti che ricevono quantità totali di amfotericina B superiori ai 5 g. Una terapia diuretica concomitante può predisporre al danno renale laddove un ripristino o un supplemento di sodio può ridurre l'incidenza di nefrotossicità.
[2] Generalmente si manifestano entro 15-20 minuti dall'inizio del trattamento.
[3] Vedere sezione Precauzioni per l'uso.
[4] Queste reazioni avverse sono state riportate durante la farmacovigilanza post-marketing.

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio rivolgersi al medico o al farmacista. Gli effetti indesiderati possono, inoltre, essere segnalati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili. La segnalazione degli effetti indesiderati contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Scadenza e conservazione
Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.
La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.
Attenzione: non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.
Tenere il medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Precauzioni speciali per la conservazione del medicinale
I flaconcini di FUNGIZONE allo stato di polvere secca devono essere conservati a temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C al riparo dalla luce. La soluzione concentrata di 5 mg di amfotericina B per ml dopo ricostituzione con 10 ml di acqua sterile distillata per preparazioni iniettabili può essere conservata, al riparo dalla luce, a temperatura non superiore ai 25 °C per 24 ore o a temperatura refrigerata per una settimana con perdita minima di potenza e di limpidezza; dopo detto tempo, dovrà essere scartata se non utilizzata. Le soluzioni allestite per la fleboclisi (0,1 mg o meno di amfotericina B per ml) vanno usate subito dopo la preparazione e tenute al riparo dalla luce durante la somministrazione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Composizione
Ogni flaconcino contiene:
Principio attivo: amfotericina B 50 mg.

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Eccipienti: sodio desossicolato, sodio fosfato dodecaidrato, sodio diidrogeno fosfato diidrato.

Forma farmaceutica e contenuto
Polvere per soluzione per infusione.
FUNGIZONE 50 mg polvere per soluzione per infusione - 1 flaconcino da 10 ml

Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio
CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH
Ziegelhof 24 - 17489 - Greifswald (Germania)

Produttore
FAMAR L'AIGLE, Usine de Saint Remy – rue de l'Isle, Saint-Remy-Sur-Avre - Francia

Revisione del foglio illustrativo da parte dell'Agenzia Italiana del Farmaco:

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 26/07/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).