

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AmBisome 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione endovenosa contiene:

Principio attivo:

Amfotericina B liposomiale corrispondente a 50 mg di amfotericina B

Eccipienti con effetto noto: saccarosio, lecitina di soia

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

AmBisome è indicato:

- nel trattamento empirico di presunte infezioni fungine in pazienti con neutropenia febbrile.
- nel trattamento di severe micosi sistemiche e/o profonde.

Le infezioni fungine trattate con successo con AmBisome comprendono: candidiasi disseminate, aspergillosi, mucormicosi, micetoma cronico e meningite criptococcica. AmBisome può anche essere efficace nelle seguenti infezioni fungine: blastomicosi del Nord America, coccidiomicosi, istoplasmosi, mucormicosi causata da specie dei generi Mucor, Rhizopus, Absidia, Eptomophthora e Basidiobolus e sporotricosi causata da Sporothrix schenckii.

Questo farmaco non dovrebbe essere impiegato nel trattamento di comuni forme subcliniche di affezioni fungine che mostrano solo positività ai test cutanei o sierologici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La posologia di AmBisome deve essere stabilita dal medico in funzione delle condizioni del paziente.

AmBisome deve essere somministrato per infusione endovenosa per un periodo di 30-60 minuti.

Per dosi superiori a 5 mg/kg/die si raccomanda l'infusione endovenosa per un periodo di 2 ore (vedere il paragrafo 4.4).

La concentrazione raccomandata per l'infusione endovenosa è di 0,20 mg/ml - 2,00 mg/ml di amfotericina B liposomiale così come formulata in AmBisome (vedere il paragrafo 6.6).

Pazienti adulti

Trattamento empirico della neutropenia febbrile

La dose giornaliera raccomandata è 3 mg/kg.

Trattamento delle micosi

La terapia è normalmente articolata con una dose giornaliera di 1,0 mg/kg aumentata progressivamente fino a 3,0 mg/kg, se necessario. Comunque una dose cumulativa da 1 g a 3 g di amfotericina B come AmBisome in 3-4 settimane è normale.

Trattamento della Mucormicosi

La dose iniziale raccomandata è di 5 mg/kg da somministrare una volta al giorno. La durata della terapia dev'essere determinata su base individuale.

Cicli di 6-8 settimane sono usati comunemente nella pratica clinica; una terapia di più lunga durata può essere necessaria per infezioni più profonde o in caso di trattamento chemioterapico prolungato o neutropenia.

Dosi maggiori di 5 mg/kg sono state utilizzate in studi clinici e nella pratica clinica. A questi dosaggi più elevati, i dati di sicurezza e di efficacia di AmBisome nel trattamento della mucormicosi sono limitati, pertanto, la valutazione del beneficio rischio dev'essere fatta a livello di singolo paziente per determinare se i benefici potenziali del trattamento possono essere considerati superiori al rischio maggiore di tossicità noto a dosaggi di AmBisome più alti.

Pazienti pediatrici

Ai pazienti pediatrici AmBisome è stato somministrato a dosi simili a quelle usate per gli adulti, basate sul peso del corpo.

Pazienti anziani

Non è richiesta alcuna modifica della dose o della frequenza di somministrazione.

Compromissione renale

AmBisome è stato somministrato in studi clinici con dosi iniziali che variavano tra 1 e 3 mg/kg/die ad un ampio numero di pazienti con insufficienza renale preesistente e non è stato richiesto alcun adattamento della dose o della frequenza di somministrazione (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Compromissione epatica

Non sono disponibili dati in base ai quali esprimere una raccomandazione posologica per i pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.4).

AmBisome NON è sostituibile con altri medicinali a base di amfotericina. Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
Allergia alla soia o alle arachidi

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Reazioni gravi correlate alle infusioni

Sono state riportate anafilassi e reazioni anafilattoidi in associazione all'infusione di AmBisome.

Se si verifica una reazione anafilattica/anafilattoide grave, l'infusione deve essere immediatamente interrotta e il paziente non può ricevere ulteriori infusioni di AmBisome.

Altre reazioni gravi correlate all'infusione possono verificarsi durante la somministrazione di prodotti contenenti amfotericina B, incluso AmBisome (vedere paragrafo 4.8). Misure per il trattamento di queste reazioni nei pazienti che vengono trattati con AmBisome devono essere prontamente disponibili. Periodi di infusione più lenti (oltre le 2 ore) o dosi routinarie di difenidramina, paracetamolo, petidina, e/o idrocortisone sono stati utilizzati, in qualche caso con successo, nella prevenzione delle reazioni meno gravi.

Tossicità renale

AmBisome ha dimostrato di essere sostanzialmente meno tossico dell'amfotericina B convenzionale in particolare con riferimento alla nefrotossicità; tuttavia, possono comunque manifestarsi reazioni

avverse, incluse reazioni avverse a livello renale, e dovrebbe essere esercitata cautela in caso di terapia prolungata.

In studi di confronto fra AmBisome 3 mg/kg al giorno con dosi più elevate (5, 6 o 10 mg/kg al giorno) è stato riscontrato che i tassi di incidenza di aumento di creatinina sierica, ipokaliemia e ipomagnesiemia erano notevolmente superiori nei gruppi ad alto dosaggio.

Deve essere eseguita una regolare valutazione di laboratorio degli elettroliti sierici, in particolare potassio e magnesio, così come della funzionalità renale, epatica ed ematopoietica. Ciò è particolarmente importante in pazienti che assumono contemporaneamente farmaci nefrotossici (vedere il paragrafo 4.5). Per il rischio di ipokaliemia, durante la somministrazione di AmBisome, può risultare necessaria un'appropriate terapia di supplemento a base di potassio. Se si verificano riduzioni clinicamente significative della funzionalità renale o peggioramento di altri parametri, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento.

Tossicità acuta polmonare

Sono stati riferiti casi di tossicità acuta polmonare in pazienti a cui è stata somministrata amfotericina B (in complesso sodio deossicolato) durante o poco tempo dopo la trasfusione di leucociti. Si raccomanda di effettuare queste infusioni separatamente, il più possibile distanziate nel tempo, e di monitorare la funzionalità polmonare.

Pazienti con diabete mellito

Occorre tener presente che ogni flaconcino di AmBisome contiene circa 900 mg di saccarosio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Comunque è noto che i seguenti farmaci interagiscono con l'amfotericina B:

Terapie nefrotossiche: la somministrazione contemporanea di amfotericina B con altri agenti nefrotossici (per esempio ciclosporine, aminoglicosidi e pentamidina) in alcuni pazienti può aumentare il rischio di tossicità renale indotta da farmaco. Tuttavia, nei pazienti che hanno ricevuto in contemporanea ciclosporine e/o aminoglicosidi, AmBisome è stato associato ad una nefrotossicità significativamente inferiore rispetto all'amfotericina B.

Nei pazienti che assumono AmBisome con qualsiasi altro medicinale nefrotossico è raccomandato il controllo regolare della funzionalità renale.

Corticosteroidi, corticotropina (ACTH) e diuretici: l'uso contemporaneo di corticosteroidi, ACTH e diuretici (diuretici ad azione maggiore e tiazidi) può peggiorare l'ipokaliemia.

Glucosidi digitalici: l'ipokaliemia indotta da AmBisome può potenziare la tossicità dei digitalici.

Rilassanti muscolo-scheletrici: l'ipokaliemia indotta da AmBisome può accentuare l'effetto curaromimetico dei rilassanti muscolo scheletrici (es. tubocurarina).

Antifungini: l'uso concomitante di flucitosina può incrementare la sua tossicità, probabilmente aumentandone la captazione cellulare o compromettendone l'escrezione renale.

Agenti antineoplastici: l'uso concomitante di agenti antineoplastici può accentuare la tossicità renale, broncospasmo e ipotensione. Gli agenti antineoplastici devono essere con cautela somministrati in concomitanza.

Trasfusioni di leucociti: sono stati riferiti casi di tossicità acuta polmonare in pazienti a cui è stata somministrata amfotericina B (in complesso sodio deossicolato) durante o a breve dopo le trasfusioni di leucociti. Si raccomanda di effettuare queste infusioni separatamente, il più possibile distanziate nel tempo, e di monitorare la funzionalità polmonare.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di AmBisome in donne in gravidanza non è stata stabilita. AmBisome deve essere usato durante la gravidanza se i benefici possibili risultano superiori ai potenziali rischi per la madre e per il feto.

Infezioni fungine sistemiche sono state trattate con successo con amfotericina B convenzionale in donne in gravidanza, senza effetti evidenti sul feto, ma il numero dei casi riferiti è insufficiente per trarre conclusioni circa la sicurezza di AmBisome in gravidanza.

Allattamento

Non si sa se AmBisome è escreto con il latte umano. Pertanto la decisione di allattare durante la terapia con AmBisome andrebbe presa tenendo in considerazione i rischi potenziali per il bambino così come il beneficio dell'allattamento per il bambino e della terapia con AmBisome per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Alcuni degli effetti indesiderati di AmBisome presentati di seguito possono influenzare l'abilità di guidare ed usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Febbre e brividi/freddo sono le più frequenti reazioni attese correlate all'infusione che possono verificarsi durante la somministrazione di AmBisome. Le reazioni meno frequenti correlate all'infusione possono consistere in uno o più dei seguenti sintomi: tensione e/o dolore al torace, dispnea, broncospasmo, rossore, tachicardia, ipotensione e dolore muscoloscheletrico (descritto come artralgia, dolore dorsale o dolore osseo). Queste reazioni si risolvono rapidamente quando l'infusione viene interrotta e possono non verificarsi con le dosi successive o quando viene utilizzata una velocità di infusione più lenta (oltre 2 ore). Inoltre, le reazioni correlate all'infusione possono, in qualche caso, essere evitate con una idonea premedicazione. Comunque, le reazioni gravi correlate all'infusione possono richiedere l'interruzione permanente della somministrazione di AmBisome (vedere paragrafo 4.4).

In due studi in doppio cieco, comparativi, i pazienti trattati con AmBisome hanno sperimentato un'incidenza significativamente minore delle reazioni correlate all'infusione, a confronto con i pazienti trattati con amfotericina B convenzionale o amfotericina B in complessi lipidici.

Generalmente, l'incidenza di reazioni avverse note che si manifesta durante la terapia con amfotericina B è alta. Dati integrati da studi clinici randomizzati, controllati che confrontano AmBisome con amfotericina B convenzionale condotti in più di 1000 pazienti, dimostrano che le reazioni avverse sono state considerevolmente meno severe e meno frequenti nei pazienti trattati con AmBisome in confronto con quelli trattati con amfotericina B convenzionale.

La nefrotossicità si manifesta in certo grado con l'amfotericina B convenzionale in molti pazienti che ricevono il farmaco per via endovenosa. In due studi in doppio cieco, l'incidenza di nefrotossicità con AmBisome (come misurato dall'aumento della creatinina sierica più grande di 2 volte rispetto al basale) è approssimativamente metà di quello riportato per l'amfotericina B convenzionale o per l'amfotericina B in complesso lipidico.

Le seguenti reazioni avverse sono state attribuite ad AmBisome, sulla base dei dati da studi clinici e dall'esperienza post-marketing. La frequenza è basata sull'analisi dei dati integrati da studi clinici su 688 pazienti trattati con AmBisome: non è nota la frequenza delle reazioni avverse provenienti dall'esperienza post-marketing. Le reazioni avverse sono di seguito elencate per classi sistemiche organiche, utilizzando MedDRA e sono suddivise per frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Le frequenze sono definite come:

Molto comune	($\geq 1/10$)
Comune	($\geq 1/100$, $<1/10$)
Non comune	($\geq 1/1000$, $<1/100$)
Molto raro	($<1/10.000$)
Non nota	(la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

PATOLOGIE DEL SISTEMA EMOLINFOPOIETICO

Non comune: trombocitopenia

Non nota: anemia

DISTURBI DEL SISTEMA IMMUNITARIO

Non comune: reazione anafilattoide

Non nota: reazioni anafilattiche, ipersensibilità

DISTURBI DEL METABOLISMO E DELLA NUTRIZIONE

Molto comune: ipokaliemia
Comuni: ipomagnesiemia, ipocalcemia, iperglicemia, iponatremia

PATOLOGIE DEL SISTEMA NERVOSO

Comune: cefalea
Non comune: convulsioni

PATOLOGIE CARDIACHE

Comune: tachicardia
Non nota: arresto cardiaco, aritmia

PATOLOGIE VASCOLARI

Comuni: ipotensione, vasodilatazione, rossore

PATOLOGIE RESPIRATORIE, TORACICHE E MEDIASTINICHE

Comune: dispnea
Non comune: broncospasmo

PATOLOGIE GASTROINTESTINALI

Molto comuni: nausea, vomito
Comuni: diarrea, dolore addominale

PATOLOGIE EPATOBILIARI

Comuni: anormalità della funzionalità epatica, iperbilirubinemia, aumento della fosfatasi alcalina

PATOLOGIE DELLA CUTE E DEL TESSUTO SOTTOCUTANEO

Comune: eruzione cutanea
Non nota: edema angioneurotico

PATOLOGIE DEL SISTEMA MUSCOLOSCELETRICO E DEL TESSUTO CONNETTIVO

Comune: dolore **dorsale**
Non nota: rabdomiolisi (associata a ipokaliemia), dolore muscoloscheletrico (descritto come artralgia o dolore osseo)

PATOLOGIE RENALI E URINARIE

Comuni: aumento della creatinina, aumento dell'urea nel sangue
Non nota: deficit renale, insufficienza renale

PATOLOGIE SISTEMICHE E CONDIZIONI RELATIVE ALLA SEDE DI SOMMINISTRAZIONE

Molto comuni: freddo, piressia
Comune: dolore al torace

Interferenza con il dosaggio del fosforo:

Un falso innalzamento del fosfato sierico può verificarsi quando i campioni prelevati da pazienti trattati con AmBisome vengono analizzati mediante il test PHOSm (utilizzato ad es. negli analizzatori Beckman Coulter, incluso Synchron LX20). Questo test è destinato alla determinazione quantitativa del fosforo inorganico contenuto nei campioni umani di siero, plasma o urina.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

4.9 Sovradosaggio

La tossicità di AmBisome causata da sovradosaggio non è stata definita. In caso di sovradosaggio, sospendere immediatamente la somministrazione. Monitorare attentamente lo stato clinico, incluse le funzioni cardiorespiratorie, renali ed epatiche, lo stato ematologico e gli elettroliti. L'emodialisi o la dialisi peritoneale non sembrano influenzare l'eliminazione di AmBisome.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco terapeutica: Antimicotici per uso sistemico, antibiotici.

Codice ATC: J02AA01

L'amfotericina B è un antibiotico, antimicotico, polienico prodotto dallo *Streptomyces Nodosus*, che ha mostrato *in vitro* un'alta attività contro molte specie di funghi

I liposomi sono vescicole sferiche formate da varie sostanze simili ai fosfolipidi. I fosfolipidi, in soluzione acquosa, si dispongono in modo tale da costituire una membrana a doppio strato.

La frazione lipofila dell'amfotericina consente al farmaco di essere incorporato nella membrana a doppio strato di liposomi.

L'amfotericina B è un medicinale antimicotico con proprietà fungistatica o fungicida a seconda della concentrazione raggiunta nei fluidi corporei e della sensibilità dell'organismo.

Il farmaco agisce legandosi agli steroli della membrana cellulare fungina provocando una variazione nella permeabilità della membrana, che permette la fuoriuscita di una varietà di piccole molecole.

L'introduzione nell'organismo di amfotericina B veicolata da liposomi permette di ottenere, rispetto alle altre formulazioni di amfotericina B, una diversa biodistribuzione e quindi biodisponibilità.

Microbiologia

L'amfotericina B, componente antimicotica di AmBisome ha mostrato *in vitro* un'alta attività contro molte specie di funghi, ma effetti minimi o nulli su batteri e virus.

La suscettibilità per le specie selezionate può variare per aree geografiche e nel tempo, per cui è opportuno disporre di dati locali sulla resistenza, in particolare nel trattamento delle infezioni gravi. Le informazioni presentate in tabella 1 e 2 offrono solo una guida circa le probabilità che i microrganismi siano o meno sensibili ad AmBisome.

Sono state eseguite prove di sensibilità su lieviti e muffe secondo i metodi dell'*Antifungal Susceptibility Testing Subcommittee* dell'*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (AFST-EUCAST, Lass-Flörl et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(10):3637-41)*. Vedere Tabella 1 e 2 per i dati di sensibilità *in vitro* (valori MHK/MIC 90).

Tabella 1: Sensibilità *in vitro* dei lieviti verso AmBisome

Specie	No. di isolati	Intervallo [$\mu\text{g/ml}$]
<i>Specie Candida</i>		
<i>Candida albicans</i>	59	0,015-0,12
<i>Candida glabrata</i>	18	0,5-1
<i>Candida parapsilosis</i>	18	0,5-1
<i>Candida krusei</i>	19	0,5-2
<i>Candida lusitaniae</i>	9	0,06-0,125
<i>Candida tropicalis</i>	10	0,25-1
<i>Candida guilliermondii</i>	4	0,06-0,12
<i>Altri</i>		
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	3	0,03-0,06
<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>var. neoformans</i>	10	0,06-0,12
<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>var. 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

Tabella 2: Sensibilità *in vitro* delle muffe verso AmBisome

Specie	No. di isolati	Intervallo [$\mu\text{g/ml}$]
Specie <i>Aspergillus</i>		
<i>Aspergillus fumigatus</i>	29	0,5-2
<i>Aspergillus terreus</i>	34	2-4
<i>Aspergillus flavus</i>	21	1-4
<i>Aspergillus niger</i>	13	1-2
Zigomiceti		
Specie <i>Rhizomucor</i>	17	0,3-0,125
<i>Absidia corymbifera</i>	4	0,125-1
Specie <i>Absidia</i>	17	0,5-2
<i>Rhizopus microsporus</i> var. <i>oligosporus</i>	3	0,03-0,25
<i>Rhizopus oryzae</i>	6	1-4
Specie <i>Rhizopus</i>	12	1-4
<i>Mucor hiemalis</i>	3	0,03-0,5
Specie <i>Mucor</i>	11	0,03-0,5
Specie <i>Cunninghamella</i>	4	0,5-4
Altri		
<i>Scedosporium prolificans</i>	2	≥ 8
<i>Scedosporium apiospermum</i>	3	1-2
<i>Penicillium marneffei</i>	2	0,03-0,25
Specie <i>Penicillium</i>	2	0,5-1
<i>Fusarium solani</i>	2	4-8
<i>Fusarium oxysporum</i>	2	0,03-0,5
<i>Sporothrix schenckii</i>	2	1-2
<i>Curvularia lunata</i>	2	0,125-0,5
<i>Bipolaris australiensis</i>	2	0,01-0,06
<i>Rhinochrysiella aquaspersa</i>	2	0,5-1

Esperienza clinica

L'efficacia di AmBisome è stata stabilita in studi clinici per il trattamento di infezioni micotiche sistemiche, come terapia empirica della febbre di origini non note in pazienti neutropenici. Questi studi includono studi comparativi randomizzati con AmBisome verso amfotericina B convenzionale in infezioni confermate da *Aspergillus* e *Candida* ove l'efficacia delle due terapie è risultata essere equivalente. In pazienti sia adulti che pediatrici con neutropenia febbrile e presunta infezione fungina i risultati di uno studio clinico randomizzato, in doppio-cieco, hanno dimostrato che AmBisome somministrato alla dose di 3 mg/kg/giorno è efficace come l'amfotericina B convenzionale.

Infezioni Invasive Fungine Filamentose (IFFI) incluso *Aspergillus* spp.: l'efficacia di AmBisome è stata dimostrata in uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato nel trattamento di prima linea in pazienti immunocompromessi, principalmente neutropenici, adulti e bambini (con più di 30 giorni) con IFFI provata o probabile (Studio AmBiLoad). I pazienti sono stati monitorati per 12 settimane. Un regime a dose standard di 3 mg/kg/die (N=107) è stato confrontato con un regime di 10 mg/kg/die (N=94) per i primi 14 giorni di trattamento. L'analisi *intention-to-treat* modificata ha mostrato una percentuale di risposta favorevole del 50% nei soggetti del gruppo trattato alla dose standard e del 46% dei soggetti nel gruppo trattato con la dose più alta. Le differenze non sono state statisticamente significative. Il tempo medio di risoluzione della febbre è risultato simile nei due gruppi di trattamento (6 e 5 giorni, rispettivamente). Dodici settimane dopo la prima somministrazione di AmBisome, la sopravvivenza è stata del 72% nel gruppo a dose-standard e del 59% nel gruppo a dose più alta; differenza statisticamente non significativa.

Candidosi invasive: in uno studio multinazionale randomizzato, in doppio-cieco, di non inferiorità in adulti e bambini, AmBisome (3 mg/kg/die) è risultato essere efficace come Micafungin (100 mg/die [peso corporeo > 40 kg] o 2 mg/kg/die [peso corporeo \leq 40 kg]) nel trattamento di prima linea della candidemia e della candidosi invasiva. AmBisome e Micafungin sono stati somministrati per un periodo medio di 15 giorni. La risposta favorevole è stata di 89,5% (170/190) nel gruppo AmBisome

e 89,6% (181/202) nel gruppo Micafungin (Kuse et al., Lancet 2007;369:1519-27). Il sottostudio pediatrico con arruolamento di pazienti alla nascita, inclusi neonati prematuri, ha mostrato una risposta numericamente più alta nei pazienti di ogni età trattati con AmBisome eccetto i nati prematuri. Le percentuali di risposta favorevole sono state: 88,1% (37/42) per AmBisome e 85,4% (35/41) Micafungin (Queiroz-Telles et al., The Pediatric Infectious Disease Journal 2008; 27 (9): 1-7).

Mucormicosi invasive: non ci sono studi clinici randomizzati su larga scala sulla mucormicosi. Uno studio pilota su 20 pazienti ha confrontato AmBisome da solo con AmBisome più deferasirox. Il successo globale (in vita, clinicamente stabile, radiograficamente migliorato) a 30 giorni e 90 giorni era 6/9 (67%) e 5/9 (56%) nel gruppo trattato con AmBisome da solo (dose media 8 mg/kg/die) in confronto ad AmBisome più deferasirox (2/11 (18%) ai giorni 30 e 90). Uno studio retrospettivo della durata di oltre 15 anni ha incluso 59 pazienti ematologici con mucormicosi (zigomicosi) provata o probabile. La terapia ha avuto successo in 18 pazienti (37%): 9 di 39 pazienti che hanno ricevuto amfotericina B convenzionale (23%) e 7 di 12 pazienti trattati con AmBisome (58%) hanno risposto alla terapia (Pagano et al., Haematologica. 2004;89(2):207-14).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico di AmBisome, sulla base delle concentrazioni plasmatiche totali di amfotericina B, è stato determinato in pazienti affetti da cancro con neutropenia febbrile e pazienti sottoposti a trapianto di midollo che avevano ricevuto da 1,0 a 7,5 mg/kg/die di AmBisome con una infusione della durata di 1 ora da 3 a 20 giorni. AmBisome ha un profilo di farmacocinetica significativamente differente da quello riportato in letteratura per le presentazioni convenzionali di amfotericina B, con più alte concentrazioni plasmatiche di amfotericina B (C_{max}) e una aumentata esposizione (AUC_{0-24}) rispetto all'amfotericina B convenzionale. Dopo la prima e l'ultima dose i parametri farmacocinetici di AmBisome (media \pm deviazione standard) variavano tra:

C_{max} :	7,3 μ g/ml (\pm 3,8) a 83,7 μ g/ml (\pm 43,0)
$T_{1/2}$:	6,3 hr (\pm 2,0) a 10,7 hr (\pm 6,4)
AUC_{0-24} :	27 μ g.hr/ml (\pm 14) a 555 μ g.hr/ml (\pm 311)
Clearance(Cl):	11 ml/hr/kg (\pm 6) a 51 ml/hr/kg (\pm 44)
Volume di distribuzione (Vss):	0,10 l/kg (\pm 0,07) a 0,44 l/kg (\pm 0,27)

I valori farmacocinetici minimo e massimo non necessariamente derivano dalla dose più bassa e più alta rispettivamente. In seguito alla somministrazione di AmBisome lo *steady state* è stato raggiunto velocemente (generalmente entro 4 giorni dalla somministrazione). La farmacocinetica in seguito alla prima dose appare non lineare tale che le concentrazioni sieriche sono più alte che proporzionali all'aumento di dose. Questo responso non proporzionale alla dose si ritiene sia dovuto alla saturazione della clearance reticoloendoteliale di AmBisome. Non ci sono significativi accumuli di farmaco nel plasma in seguito alla somministrazione ripetuta da 1 a 7,5 mg/kg/die. Il volume di distribuzione al giorno 1 e allo *steady state* suggerisce un'ampia distribuzione tissutale di AmBisome. Dopo somministrazioni ripetute di AmBisome il tempo di semivita di eliminazione finale ($t_{1/2\beta}$) è di circa 7 ore. A causa della dimensione dei liposomi non c'è filtrazione glomerulare ed eliminazione renale di AmBisome, perciò si evita l'interazione dell'amfotericina B con le cellule dei tubuli distali e si riduce la potenziale nefrotossicità vista con le presentazioni di amfotericina convenzionale.

Insufficienza renale

L'effetto dell'insufficienza renale sulla farmacocinetica di AmBisome non è stato studiato formalmente. I dati suggeriscono che non è necessario nessun aggiustamento della dose nei pazienti che sono sottoposti a emodialisi o procedure di filtrazione; tuttavia, la somministrazione di AmBisome dovrebbe essere evitata durante queste procedure.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La tossicità acuta a seguito di somministrazione e.v. di una singola dose di amfotericina B, si riduce di 20 volte se la stessa dose viene somministrata sotto forma di AmBisome.

Nel topo C57BL/6 la DL₅₀ di AmBisome dopo singola somministrazione e.v. è superiore ai 40 mg/kg, mentre quella dell'amfotericina B è di circa 2 mg/kg.

Negli studi di tossicità subacuta nel cane (1 mese), nel coniglio (1 mese) e nel ratto (3 mesi) a dosi uguali o, inferiori alle dosi terapeutiche di 1 o 3 mg/kg/die, gli organi bersaglio della tossicità sono stati il fegato e i reni, entrambi conosciuti come organi bersaglio dell'amfotericina B.

Non sono stati condotti studi di carcinogenesi con AmBisome.

Nessun effetto tossico è stato osservato sulle capacità riproduttive nei ratti.

Studi di teratogenesi in ratti e conigli hanno determinato che AmBisome non ha un potenziale teratogenico in queste specie.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio, lecitina di soia (idrogenata), distearoil-lecitina, colesterina, alfa tocoferolo, sodio succinato esaidrato. Ambisome, alla dose massima giornaliera 5mg/kg contiene 49 mg di sodio, equivalente al 2,5% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

6.2 Incompatibilità

AmBisome è incompatibile con soluzioni saline e non deve essere somministrato con altri farmaci o elettroliti.

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

4 anni

Validità dopo ricostituzione e diluizione

Poiché AmBisome non contiene agenti batteriostatici, dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere ricostituito o diluito immediatamente prima dell'uso.

I tempi e le condizioni di conservazione del prodotto prima della somministrazione sono responsabilità dell'utilizzatore e, di norma, non devono essere superiori alle 24 ore, alla temperatura di 2-8°C, a meno che la ricostituzione e la diluizione sia avvenuta in condizioni controllate e validate di asepsi.

In condizioni asettiche controllate e validate sono stati dimostrati i seguenti dati di stabilità chimico - fisica:

Validità dopo ricostituzione:

- flaconcini di vetro: fino a 24 ore alla temperatura di 25 ± 2°C in condizione di luce ambiente;
- flaconcini di vetro e siringhe in polipropilene: fino a 7 giorni a 2-8°C.

Non congelare.

Validità dopo diluizione con glucosio:

- sacche per infusione in PVC o poliolefine alla temperatura di 25 ± 2°C in condizione di luce ambiente o a 2-8°C:

Sacche per infusione in poliolefine

Diluente	Diluizione	Concentrazione di amfotericina B mg/ml	Tempo massimo di conservazione a 2-8°C Poliolefine	Tempo massimo di conservazione a 25±2°C Poliolefine
5% glucosio	1:20	0.2	4 giorni	24 ore

10% glucosio	1:2	2.0	48 ore	-
20% glucosio	1:2	2.0	48 ore	-

Sacche per infusione in PVC

Diluente	Diluizione	Concentrazione di amfotericina B mg/ml	Tempo massimo di conservazione a 2-8°C PVC	Tempo massimo di conservazione a 25±2°C PVC
5% glucosio	1:2	2.0	7 giorni	48 ore
	1:8	0.5	7 giorni	48 ore
10% glucosio	1:2	2.0	-	72 ore
20% glucosio	1:2	2.0	-	72 ore

Non congelare.

Non conservare i flaconcini usati parzialmente per futuri pazienti.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 25°C i flaconcini sigillati di polvere liofilizzata.

Modalità per la conservazione del prodotto concentrato, ricostituito e diluito: **vedere il paragrafo 6.3.**

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro sterile tipo I USP. La chiusura consiste in un tappo di gomma butilica di colore grigio, assicurato da una reggetta in alluminio e da un ulteriore tappo a pressione di plastica.

Ogni confezione contiene 10 flaconcini e 10 filtri individuali da 5 micron.

Attenzione: il medicinale è presente in commercio confezionato in flaconcini da 15 ml, 20 ml o da 30 ml: il diverso volume del flaconcino è la sola differenza esistente tra le confezioni; in particolare il contenuto in amfotericina B è identico.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

LEGGERE ATTENTAMENTE L'INTERO PARAGRAFO PRIMA DI PROCEDERE ALLA RICOSTITUZIONE

AmBisome NON è sostituibile con altri medicinali a base di amfotericina.

AmBisome deve essere ricostituito usando acqua sterile per preparazioni iniettabili (senza agenti batteriostatici) e diluito esclusivamente in soluzione per infusione di glucosio (5%, 10%, o 20%).

L'uso di soluzioni diverse da quelle raccomandate, o la presenza di agenti batteriostatici (ad es. alcol benzilico) nella soluzione, può causare la precipitazione di AmBisome.

AmBisome NON è compatibile con soluzioni saline e non deve essere ricostituito o diluito con soluzioni saline né somministrato mediante un catetere endovenoso utilizzato in precedenza per una soluzione salina, a meno che esso non venga prima lavato con soluzione per infusione di glucosio (5%, 10%, o 20%).

Se ciò non fosse possibile, AmBisome deve essere somministrato tramite un catetere separato.

NON miscelare AmBisome con altri farmaci o elettroliti.

L'asepsi deve essere rigorosamente rispettata in tutte le operazioni, poiché nessun conservante o agente batteriostatico è presente in AmBisome o nei materiali specificati per la ricostituzione e la diluizione.

I flaconcini di AmBisome contenenti 50 mg di amfotericina vanno preparati come segue:

1. Aggiungere 12 ml di acqua sterile per preparazioni iniettabili ad ogni flaconcino di AmBisome per ottenere una preparazione contenente 4 mg/ml di amfotericina B.
2. SUBITO dopo l'aggiunta di acqua, AGITARE VIGOROSAMENTE IL FLACONCINO per 30 secondi per sciogliere completamente AmBisome. Dopo la ricostituzione, il concentrato si presenta come dispersione semitrasparente, di colore giallo. Ispezionare visivamente il flaconcino per verificare la presenza di particolato e continuare ad agitare fino a ottenere una dispersione completa. Non usare in presenza di precipitazione di materiale estraneo.
3. Calcolare la quantità di AmBisome ricostituito (4 mg/ml) per l'ulteriore diluizione (vedere tabella seguente).
4. La soluzione da infondere è ottenuta mediante la diluizione di AmBisome ricostituito con soluzione per infusione di glucosio (5%, 10%, o 20%), da uno (1) a diciannove (19) parti in volume, in modo da ottenere una concentrazione finale nell'intervallo raccomandato di 2,0 mg/ml – 0,2 mg/ml di amfotericina come AmBisome (vedere tabella seguente).
5. Aspirare il volume calcolato di AmBisome ricostituito in una siringa sterile. Utilizzando il filtro da 5 micron in dotazione, introdurre la preparazione di AmBisome in un contenitore sterile con il giusto quantitativo di soluzione per infusione di glucosio (5%, 10%, o 20%).

Un filtro in linea può essere usato per l'infusione endovenosa di AmBisome. Tuttavia, il diametro medio dei pori del filtro non deve essere inferiore a 1,0 micron.

Esempio di preparazione di AmBisome soluzione per infusione, a una dose di 3 mg/kg/die, in una soluzione per infusione di glucosio al 5%.

Peso (kg)	Numero di flaconcini	Quantità di AmBisome (mg) da prelevare per l'ulteriore diluizione	Volume di AmBisome ricostituito (ml)	Per ottenere una concentrazione di 0,2 mg/ml (diluizione 1:20)		Per ottenere una concentrazione di 2,0 mg/ml (diluizione 1:2)	
				Volume di glucosio al 5% necessario (ml)	Volume totale (ml; AmBisome più glucosio al 5%)	Volume di glucosio al 5% necessario (ml)	Volume totale (ml; AmBisome più glucosio al 5%)
10	1	30	7,5	142,5	150	7,5	15
25	2	75	18,75	356,25	375	18,75	37,5
40	3	120	30	570	600	30	60
55	4	165	41,25	783,75	825	41,25	82,5
70	5	210	52,5	997,5	1050	52,5	105
85	6	255	63,75	1211,25	1275	63,75	127,5

* Ogni flaconcino di AmBisome (50 mg) è ricostituito con 12 ml di acqua per preparazioni iniettabili, per fornire una concentrazione di 4 mg/ml di amfotericina B.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Gilead Sciences S.r.l.,
Via Melchiorre Gioia, 26
20124 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 028581015

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 novembre 1994
Data del rinnovo più recente: 29 ottobre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco