ЛП-№(002018)-(РГ-RU) от 19.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

# ИНСТРУКЦИЯ

## По медицинскому применению лекарственного препарата

## АМФОТЕРИЦИН В ЛИПОСОМАЛЬНЫЙ

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Амфотерицин В липосомальный

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** амфотерицин В [липосомальный]

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузий

**Состав:**

В 1 флаконе содержится:

*Действующее вещество*: амфотерицин В 50,0 мг;

*Вспомогательные вещества (компоненты липосом)*: гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин – 213,0 мг, дистеарилфосфатидилглицерол – 84,0 мг, холестерол – 52,0 мг, альфа-токоферола ацетат – 0,64 мг, сахароза – 900,0 мг, натрия сукцинат гексагидрат – 27,0 мг.

**Описание**

Порошок или пористая масса желтого цвета. Допускается комкование.

**Фармакотерапевтическая группа:** противогрибковые средства системного действия; антибиотики.

**Код АТХ:** J02AA01

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

Механизм действия

Амфотерицин В является макроциклическим полиеновым противогрибковым антибиотиком, продуцируемым *Streptomyces nodosus*.

Липосомы представляют собой цельные сферические пузырьки, образованные разнообразными амфифильными веществами, такими как

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

фосфолипиды. При контакте с водными растворами фосфолипиды образуют бислойные мембраны.

Наличие липофильной группы у молекулы амфотерицина В дает возможность препарату интегрировать в липидный бислой липосом.

Амфотерицин В оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие в зависимости от концентрации в биологических жидкостях и от чувствительности возбудителя. Связывается со стеролами (эргостеролами), находящимися в клеточной мембране чувствительного к препарату гриба. В результате нарушается проницаемость мембраны и происходит выход внутриклеточных компонентов во внеклеточное пространство и лизис гриба. Мембраны клеток млекопитающих также содержат стеролы, поэтому предполагается, что в основе действия амфотерицина В на клетки человека и клетки грибов лежит один и тот же механизм.

Микробиология

Амфотерицин В, противогрибковый компонент препарата Амфотерицин В липосомальный, обладает высокой активностью *in vitro* против многих видов грибов. Амфотерицин В ингибирует большинство штаммов *Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Candida spp., Blastomyces dermatitidis, Rhodotorula spp., Cryptococcus neoformans, Sporothrix schenkii, Mucor mucedo* и *Aspergillus fumigatus* в диапазоне концентраций 0,03 мкг/мл до 1,0 мкг/мл *in vitro*. Воздействие амфотерицина В на бактерии и вирусы минимальное или отсутствует.

Эффективность препарата Амфотерицин В липосомальный была продемонстрирована на моделях висцерального лейшманиоза у животных (вызываемого *Leishmania infantum* и *Leishmania donovani*). При применении препарата Амфотерицин В липосомальный в дозе 3 мг/кг у мышей, инфицированных *Leishmania infantum,* все режимы дозирования (3-7) доз приводили к более быстрому излечению мышей, чем при использовании натрия стибоглюконата; при этом проявлений токсичности не наблюдалось. Эффективность препарата Амфотерицин В липосомальный у мышей,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

инфицированных *Leishmania donovani,* была более чем в 5 раз выше, а токсичность более чем в 25 раз ниже, чем у амфотерицина В.

**Фармакокинетика**

Фармакокинетический профиль липосомального амфотерицина В (в пересчете на совокупные концентрации амфотерицина В в плазме) определяли у пациентов со злокачественными опухолями и фебрильной нейтропенией, а также у пациентов, перенесших трансплантацию костного мозга, которые получали 1-часовые инфузии липосомального амфотерицина В в дозе (1,0-7,5) мг/кг/сутки в течение (3-20) дней. Фармакокинетический профиль липосомального амфотерицина В значительно отличается от опубликованных в научной литературе общепринятых данных для амфотерицина В. Причем, в сравнении с обычной формой амфотерицина В после введения липосомального амфотерицина В отмечаются более высокие максимальные концентрации амфотерицина В в плазме ($C_{max}$) и большая площадь под кривой концентрация-время ($AUC_{0-24}$).

После введения первой и последней дозы липосомального амфотерицина В фармакокинетические параметры (среднее значение ± стандартное отклонение) находились в следующем диапазоне:

| | |
|---|---|
| $C_{max}$: | от 7,3 мкг/мл (± 3,8) до 83,7 мкг/мл (± 43,0); |
| Период полувыведения ($T_{½}$): | от 6,3 ч (± 2,0) до 10,7 ч (± 6,4); |
| $AUC_{0-24}$: | от 27 мкг×ч/мл (± 14) до 555 мкг×ч/мл (± 311); |
| Клиренс (Cl): | от 11 мл/ч/кг (± 6) до 51 мл/ч/кг (± 44); |
| Объем распределения: | от 0,10 л/кг (± 0,07) до 0,44 л/кг (± 0,27). |

Минимальные и максимальные значения фармакокинетических параметров не всегда соответствуют низшей и высшей дозам. После введения липосомального амфотерицина В наблюдали быстрое достижение равновесного состояния (обычно в течение 4 дней от начала лечения).

*Всасывание*

Фармакокинетика липосомального амфотерицина В после введения первой дозы носит нелинейный характер, так как рост значений концентрации

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

амфотерицина В в сыворотке превышает таковой при прямо пропорциональной зависимости. Отмеченная диспропорциональность, вероятно, является следствием насыщения ретикулоэндотелиальной системы и, соответственно, угнетения клиренса. Не наблюдалось заметной кумуляции препарата в плазме после его повторных введений в дозе (1-7,5) мг/кг/сутки.

*Распределение*

Значения объема распределения после первого введения по достижению равновесной концентрации препарата в крови предполагает экстенсивное распределение препарата по тканям.

*Выведение*

После повторного введения липосомального амфотерицина В период полувыведения ($t_{1/2\beta}$) составил приблизительно 7 часов.

Экскрецию липосомального амфотерицина В не изучали. Пути метаболизма амфотерицина В и препарата Амфотерицин В липосомальный неизвестны.

Вследствие большого размера липосом клубочковая фильтрация и почечное выведение липосомального амфотерицина В отсутствуют, что позволяет избежать взаимодействия амфотерицина В с клетками дистальных канальцев и снизить риск нефротоксичности, наблюдаемой при применении обычной лекарственной формы амфотерицина В.

*Фармакокинетика у особых групп пациентов*

Влияние нарушения функций почек на фармакокинетику липосомального амфотерицина В не изучали. Данные свидетельствуют о том, что у пациентов, находящихся на гемодиализе или фильтрации, не требуется изменение дозы, однако во время процедуры следует избегать введения препарата Амфотерицин В липосомальный.

**Показания к применению**

Амфотерицин В липосомальный показан для применения у взрослых и детей от 1 месяца до 18 лет по следующим показаниям:

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

- Системные грибковые инфекции, обусловленные чувствительными видами возбудителей, такие как криптококкоз, североамериканский бластомикоз, диссеминированный кандидоз, кокцидиоидомикоз, аспергиллез, гистоплазмоз, мукоромикозы, а также для лечения некоторых случаев американского лейшманиоза кожи и слизистых;
- Эмпирическая терапия у пациентов с предполагаемой грибковой инфекцией, с симптомами фебрильной нейтропении, если лечение антибактериальными препаратами не дало положительного результата;
- Лечение висцерального лейшманиоза.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.

Амфотерицин В липосомальный содержит соевое масло. Не следует применять данный препарат при наличии у пациента аллергии на арахис или сою.

Детский возраст до 1 месяца.

**С осторожностью**

- У пациентов с сахарным диабетом;
- У пациентов на фоне трансфузии лейкоцитов или вскоре после ее проведения;
- У пациентов, одновременно принимающих препараты, обладающие нефротоксическим действием;
- У пациентов, одновременно принимающих препараты, которые могут снижать уровень калия;
- У пациентов, принимающих другие противогрибковые препараты;
- При беременности и в период грудного вскармливания;
- У пациентов с нарушениями функции почек.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

*Беременность*

Исследования тератогенности на крысах и на кроликах позволили сделать вывод о том, что липосомальный амфотерицин В не обладает тератогенным потенциалом у данных видов животных.

Безопасность применения липосомального амфотерицина В у беременных женщин не установлена. Липосомальный амфотерицин В следует применять во время беременности только в том случае, если возможная польза превышает потенциальные риски для матери и плода. Лечение системных грибковых инфекций у беременных женщин успешно проводили обычной лекарственной формой амфотерицина В без очевидного воздействия на плод, но этот клинический опыт недостаточен, чтобы сделать выводы о безопасности применения липосомального амфотерицина В во время беременности.

*Период грудного вскармливания*

Неизвестно, проникает ли амфотерицин В липосомальный в грудное молоко. Решение о грудном вскармливании во время применения препарата Амфотерицин В липосомальный следует принимать с учетом потенциального риска для ребенка, а также преимуществ грудного вскармливания для ребенка и преимуществ терапии для матери.

**Способ применения и дозы**

**Только для внутривенной инфузии!**

Перед первым применением препарата Амфотерицин В липосомальный для определения потенциальной гиперчувствительности к препарату и перед тем, как продолжить введение его полной дозы, рекомендуется ввести минимальную из рекомендованных терапевтических доз препарата. Данную тестовую дозу (1 мг/кг массы тела) следует вводить медленно в течение 10 минут с последующим наблюдением за состоянием пациента в течение 30 минут.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат Амфотерицин В липосомальный необходимо вводить внутривенно капельно в течение (30-60) минут. Для доз препарата выше 5 мг/кг/сутки продолжительность внутривенной инфузии должна составлять более 2 часов. Рекомендуемая концентрация для внутривенной инфузии составляет от 0,20 мг/мл до 2,00 мг/мл амфотерицина В в форме препарата Амфотерицин В липосомальный.

**Дозы**

*Взрослые пациенты*

Дозы препарата Амфотерицин В липосомальный подбирают индивидуально в зависимости от конкретных особенностей каждого пациента.

- При системных грибковых инфекциях, обусловленных чувствительными видами возбудителей, таких как криптококкоз, североамериканский бластомикоз, диссеминированный кандидоз, кокцидиоидомикоз, аспергиллез, гистоплазмоз, мукоромикозы, а также в некоторых случаях американского лейшманиоза кожи и слизистых, лечение обычно начинают с суточной дозы из расчета 1,0 мг/кг массы тела, которую, при необходимости, постепенно повышают до 3,0 мг/кг. Стандартная поддерживающая доза препарата Амфотерицин В липосомальный составляет 1,0-3,0 г в течение (3-4) недель.

- Мукоромикоз: лечение начинают с дозы 5 мг/кг, вводимой ежедневно. Продолжительность лечения должна определяться индивидуально. В клинической практике обычно используются курсы длительностью до 56 дней; более длительный курс лечения может потребоваться для лечения глубоких очагов инфекции или в случае нейтропении для пролонгированного курса химиотерапии.

В клинических исследованиях и клинической практике использовали дозы выше 5 мг/кг. Данные по безопасности и эффективности препарата Амфотерицин В липосомальный в лечении мукоромикоза в более высоких дозах ограничены, поэтому следует оценивать соотношение польза/риск для каждого пациента, чтобы убедиться, что потенциальная польза превышает

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

повышенный риск токсичности высоких доз препарата Амфотерицин В липосомальный (см. раздел «Особые указания»).

• Эмпирическую терапию у пациентов с предполагаемой грибковой инфекцией, с симптомами фебрильной нейтропении, если лечение антибактериальными препаратами не дало положительного результата, следует начинать с дозы препарата Амфотерицин В липосомальный 1,0 мг/кг/сутки; при необходимости доза препарата может быть повышена до 3 мг/кг/сутки.

Для лечения висцерального лейшманиоза применяется доза (1,0-1,5) мг/кг/сутки в течение 21 дня или доза 3,0 мг/кг/сутки в течение 10 дней. Для лечения пациентов с нарушением иммунитета (например, ВИЧ-положительных) можно применять дозу (1,0-1,5) мг/кг/сутки в течение 21 дня. Однако, вследствие риска рецидивов может потребоваться поддерживающая терапия или повторные курсы лечения.

*Применение в педиатрии*

Системные грибковые инфекции и предполагаемую грибковую инфекцию с симптомами фебрильной нейтропении у пациентов детского возраста успешно лечили липосомальным амфотерицином В, при этом необычных побочных эффектов отмечено не было. Липосомальный амфотерицин В изучали у пациентов в возрасте от одного месяца до 18 лет. Дозу препарата следует рассчитывать так же, как и для взрослых, на килограмм массы тела. Безопасность и эффективность применения липосомального амфотерицина В у детей в возрасте до 1 месяца не установлена.

*Особые группы пациентов*

*Пациенты пожилого возраста*

Изменение дозы или частоты дозирования не требуется.

*Нарушение функций почек*

В клинических исследованиях липосомальный амфотерицин В вводили пациентам с уже имеющимся нарушением функций почек в дозах

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

(1,0-5,0) мг/кг/сутки; изменение дозы или частоты введения не требовалось.

*Нарушение функции печени*

Нет данных, позволяющих рекомендовать дозу для пациентов с нарушением функции печени.

**Инструкция по восстановлению и разведению препарата Амфотерицин В липосомальный**

Восстановление препарата Амфотерицин В липосомальный необходимо проводить водой для инъекций (без консервантов) с дальнейшим ее разведением растворами декстрозы для инфузий в различной концентрации (5 %, 10 % или 20 %).

Использование других растворов как для восстановления, так и последующего разведения образовавшего концентрата, равно как присутствие консервантов в этих растворах (например, бензилового спирта) может вызывать образование осадка.

*Получение восстановленного концентрата дисперсии препарата Амфотерицин В липосомальный*

1. Добавить 12 мл воды для инъекций в каждый флакон с препаратом для получения концентрата, содержащего 4 мг/мл амфотерицина В липосомального.

2. СРАЗУ после добавления воды для инъекций в течение 30 секунд ЭНЕРГИЧНО ВСТРЯХИВАТЬ ФЛАКОН для полного диспергирования лиофилизата. После восстановления концентрат представляет собой полупрозрачную желтую дисперсию со значением pH между 5 и 6. Содержимое флакона проверяют на наличие взвешенных частиц и продолжают встряхивание до получения однородной дисперсии. Не использовать при наличии недиспергированных агломератов и (или) видимых механических включений.

*Подготовка дисперсии препарата Амфотерицин В липосомальный для инфузии*

1. Рассчитать количество восстановленной (4 мг/мл) дисперсии препарата для ее дальнейшего разведения (см. таблицу 1).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

2. Инфузионный раствор получают путем разведения восстановленного концентрата дисперсии препарата, используя от 1 до 19 частей по объему раствора декстрозы для инфузий (5 %, 10 % или 20 %), для получения конечной рекомендованной концентрации амфотерицина В в диапазоне от 2,0 мг/мл до 0,20 мг/мл (см. таблицу 1).

3. Набрать рассчитанный объем восстановленного концентрата дисперсии препарата Амфотерицин В липосомальный в стерильный шприц. Через поставляемый вместе с препаратом фильтр (5 мкм), ввести концентрат в стерильный контейнер для инфузий, предварительно заполненный рассчитанным количеством раствора декстрозы для инфузий в нужной концентрации (5 %, 10 % или 20 %).

4. Для внутривенной инфузии препарата можно использовать встроенный мембранный фильтр. Однако средний диаметр пор фильтра не должен быть менее 1,0 микрона.

5. В таблице ниже представлен пример приготовления дисперсии препарата Амфотерицин В липосомальный для инфузии в дозе 3 мг/кг/сутки в 5 % растворе декстрозы для инфузии. Если пациенту была назначена доза, отличная от дозы 3 мг/кг/сутки, необходимо самостоятельно сделать новый расчет.

**Таблица 1.** Пример приготовления дисперсии препарата Амфотерицин В липосомальный для инфузии в дозе 3 мг/кг/сутки в 5 % растворе декстрозы для инфузии

| Масса тела пациента, кг | Число флаконов необходимых для приготовления дозы | Количество препарата Амфотерицин В липосомальный, необходимое для пациента (для наполнения с целью дальнейшего разбавления), мг | Объем восстановленного препарата Амфотерицин В липосомальный для наполнения с целью дальнейшего разбавления, мл | Для достижения конечной концентрации 0,2 мг/мл (разбавление 1 в 20) | | Для достижения конечной концентрации 2,0 мг/мл (разбавление 1 в 2) | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Объем необходимой 5 % декстрозы, мл | Общий объем (мл, препарата Амфотерицин В липосомальный плюс 5 % декстроза) | Объем необходимой 5 % декстрозы, мл | Общий объем (мл, препарата Амфотерицин В липосомальный плюс 5 % декстроза) |
| 10 | 1 | 30 | 7,5 | 142,5 | 150 | 7,5 | 15 |

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 |

Для приготовления дозы для пациента может потребоваться не все содержимое флакона(ов).

*Особые условия хранения восстановленного и разведенного препарата и обращения с ним*

Так как препарат Амфотерицин В липосомальный не совместим с 0,9 % раствором натрия хлорида, его нельзя вводить с помощью инфузионной системы, которую ранее использовали для 0,9 % раствора натрия хлорида, без предварительного промывания раствором декстрозы (5 %, 10 % или 20 %) для инфузии. Если это нецелесообразно, следует вводить препарат Амфотерицин В липосомальный через отдельную систему.

**НЕ СЛЕДУЕТ смешивать препарат Амфотерицин В липосомальный с другими препаратами или электролитами.**

Только для однократного использования.

Любое неиспользованное содержимое или материалы отходов должны быть утилизированы в соответствии с местными требованиями.

*Условия хранения препарата, восстановленного с использованием воды для инъекций*

Если восстановление и разведение проводят в контролируемых и валидированных асептических условиях, для определения условий и продолжительности хранения можно использовать следующие данные.

Стеклянные флаконы: 24 часа при (25 ± 2) °С под воздействием света окружающей среды. Стеклянные флаконы: до 7 дней при (2-8) °С.

**Не замораживать.**

*Срок хранения препарата, восстановленного с использованием воды для инъекций и затем разбавленного в декстрозе.*

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Химическая и физическая стабильность были продемонстрированы при следующих условиях хранения с использованием растворов декстрозы в качестве среды разведения в полимерных мешках.

**Таблица 2.** Стабильность препарата, восстановленного с использованием воды для инъекций и затем разведенного в декстрозе.

| Растворитель | Разбавление | Концентрация амфотерицина В, мг/мл | Максимальное время хранения при (2-8) °С | Максимальное время хранения при (25 ± 2) °С |
|---|---|---|---|---|
| 5 % декстроза | 1 в 2 | 2,0 | 7 дней | 48 часов |
| | 1 в 8 | 0,5 | 7 дней | 48 часов |
| | 1 в 20 | 0,2 | 4 дня | 24 часа |
| 10 % декстроза | 1 в 2 | 2,0 | 3 дня | 72 часа |
| 20 % декстроза | 1 в 2 | 2,0 | 3 дня | 72 часа |

*Препарат, восстановленный с использованием воды для инъекций*

Препарат Амфотерицин В липосомальный представляет собой стерильный лиофилизат однократной дозы без консервантов. Таким образом, с микробиологической точки зрения препарат необходимо использовать непосредственно после восстановления. Если препарат не был использован непосредственно после восстановления, ответственность за сроки и условия хранения препарата до использования несет пользователь. Как правило, срок хранения не превышает 24 часа при (2-8) °С, за исключением случаев, когда восстановление и разбавление препарата проводится в контролируемых и валидированных асептических условиях.

**Побочное действие**

Следующие нежелательные лекарственные реакции (НЛР) были зарегистрированы на фоне применения липосомального амфотерицина В в рамках клинических исследований и в пострегистрационном периоде. Частота НЛР определена с учетом объединенных данных клинических исследований с участием 688 пациентов, получавших лечение липосомальным амфотерицином В. Частота НЛР в пострегистрационном периоде неизвестна.

НЛР систематизированы в соответствии с системно-органным классом в

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

зависимости от частоты встречаемости с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения.

Частоту определяли следующим образом:

– о*чень часто (≥ 1/10);*

– *часто (от ≥ 1 /100 до < 1/10);*

– *нечасто (от ≥ 1/1000 до < 1/100);*

– *очень редко (< 1/10 000);*

– *частота неизвестна (не может быть установлена по имеющимся данным).*

НЛР в каждой группе с указанной частотой представлены в порядке снижения степени серьезности.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

*Нечасто:* тромбоцитопения.

*Частота неизвестна*: анемия.

Нарушения со стороны иммунной системы

*Нечасто*: *анафилактоидная* реакция.

*Частота неизвестна*: анафилактические реакции, гиперчувствительность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

*Очень часто*: гипокалиемия.

*Часто*: гипонатриемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипергликемия.

Нарушения со стороны нервной системы

*Часто*: головная боль.

*Нечасто*: судороги.

Нарушения со стороны сердца

*Часто*: тахикардия;

*Частота неизвестна*: остановка сердца, аритмия.

Нарушения со стороны сосудов

*Часто*: артериальная гипотензия, вазодилатация, «приливы» крови.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

*Часто*: одышка.

*Нечасто*: бронхоспазм.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

*Очень часто*: тошнота, рвота.

*Часто*: диарея, боль в животе.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

*Часто*: отклонения функциональных проб печени, гипербилирубинемия, повышение активности щелочной фосфатазы.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

*Часто*: сыпь.

*Частота неизвестна*: ангионевротический отек.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

*Часто*: боль в спине.

*Частота неизвестна*: рабдомиолиз (ассоциированный с гипокалиемией), скелетно-мышечные боли (описываемые как артралгия или боль в костях).

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

*Часто*: повышение содержания креатинина, повышение концентрации мочевины крови.

*Частота неизвестна*: почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

*Очень часто*: дрожь, гипертермия.

*Часто*: боль в груди.

*Нечасто*: флебит.

Результаты лабораторных исследований

Ложноположительные результаты исследования концентрации фосфора в сыворотке крови при анализе образцов пациентов, получающих липосомальный амфотерицин В, с использованием количественного анализа

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

PHOSm (например, используемого в анализаторах Beckman Coulter, включая Synchron LX20). Этот количественный анализ предназначен для количественного определения неорганического фосфора в образцах сыворотки, плазмы или мочи человека.

Наиболее частыми связанными с инфузией реакциями, ожидаемыми во время введения липосомального амфотерицина В, являются лихорадка и озноб/дрожь. Менее частые связанные с инфузией реакции могут включать один или более из следующих симптомов: чувство тяжести или боли в груди, одышку, бронхоспазм, «приливы» крови, тахикардию, артериальную гипотензию и скелетно-мышечные боли (описываемые как артралгия, боль в спине или в костях). Вышеуказанные симптомы быстро устраняются после прекращения инфузии и могут не развиваться при каждой последующей инфузии или при более медленном введении препарата (длительность инфузии более 2 часов).

Кроме того, предупредить развитие связанных с инфузией реакций можно также с помощью премедикации. Тем не менее, тяжелые связанные с инфузией реакции могут потребовать полного прекращения применения препарата Амфотерицин В липосомальный.

У пациентов, получавших лечение липосомальным амфотерицином В, значительно реже отмечаются связанные с инфузией реакции по сравнению с пациентами, получавшими лечение обычной формой амфотерицина В или липидным комплексом амфотерицина В.

Также частота и тяжесть НЛР на фоне применения липосомального амфотерицина В была меньше по сравнению с терапией обычной формой амфотерицина В.

У большинства пациентов, получавших внутривенно обычную форму амфотерицина В, отмечалось нефротоксическое действие препарата различной степени выраженности. Нефротоксическое действие липосомального амфотерицина В (увеличение концентрации креатинина сыворотки более чем в 2,0 раза относительно исходного показателя)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

зарегистрировано примерно в 2 раза реже, чем на фоне применения обычной формы амфотерицина В или липидного комплекса амфотерицина В.

**Передозировка**

Токсичность липосомального амфотерицина В вследствие острой передозировки не определена.

В случае передозировки следует немедленно прекратить введение препарата. Необходимо тщательно контролировать клиническое состояние пациента, включая функцию почек и печени, концентрацию электролитов в сыворотке крови и гематологический статус. Гемодиализ или перитонеальный диализ, по-видимому, не влияют на выведение амфотерицина В липосомального.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Специальных исследований взаимодействия с препаратом Амфотерицин В липосомальный не проводили. Однако известно, что указанные ниже препараты взаимодействуют с амфотерицином В и могут взаимодействовать с препаратом Амфотерицин В липосомальный.

*Лекарственные препараты с известной нефротоксичностью*

Одновременное применение препарата Амфотерицин В липосомальный с другими нефротоксичными средствами (например, циклоспорином, аминогликозидами и пентамидином) может повысить риск проявления лекарственной нефротоксичности у некоторых пациентов. Тем не менее, у пациентов, получающих препарат Амфотерицин В липосомальный вместе с циклоспорином и (или) аминогликозидами, нефротоксичность отмечалась существенно реже, чем при лечении амфотерицином В.

У пациентов, получающих препарат Амфотерицин В липосомальный одновременно с другими нефротоксичными препаратами, рекомендуется регулярно контролировать функции почек.

*Глюкокортикостероиды, кортикотропин (АКТГ) и диуретики*

Одновременное применение кортикостероидов, АКТГ и диуретиков (петлевых и тиазидных) может усиливать выраженность гипокалиемии.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

*Гликозиды наперстянки*

Индуцированная препаратом Амфотерицин В липосомальный гипокалиемия может усиливать токсичность наперстянки.

*Миорелаксанты*

Индуцированная препаратом Амфотерицин В липосомальный гипокалиемия может усиливать кураreподобный эффект миорелаксантов (например, тубокурарина).

*Противогрибковые средства*

Одновременное применение с флуцитозином может повышать токсичность флуцитозина путем возможного усиления его захвата клетками и (или) нарушения его экскреции почками.

*Противоопухолевые средства*

Одновременное применение противоопухолевых средств может повышать риск проявления нефротоксичности, развития бронхоспазма и артериальной гипотензии. Сопутствующее применение противоопухолевых средств требует осторожности.

*Переливания лейкоцитарной массы*

Случаи проявления острой легочной токсичности были описаны у пациентов, получавших Амфотерицин В (в виде комплекса натрия дезоксихолата), во время или вскоре после переливания лейкоцитарной массы. Рекомендуется соблюдать максимально возможный по продолжительности интервал между введением препарата Амфотерицин В липосомальный и переливанием лейкоцитарной массы, а также контролировать функцию легких.

**Особые указания**

***Дозирование препарата Амфотерицин В липосомальный строго специфично и не может применяться к другим препаратам амфотерицина В.***

Препарат Амфотерицин В липосомальный не следует использовать для лечения распространенных клинически латентных форм грибковых инфекций,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

которые характеризуются только положительными результатами кожных серологических проб.

Сообщалось об анафилактических и анафилактоидных реакциях во время инфузии липосомального амфотерицина В. Для оценки возможности развития идиосинкразических анафилактических реакций и минимизации вводимой дозы в случае развития этих реакций рекомендуется первоначальное введение тестовой дозы. В случае развития тяжелой анафилактической/анафилактоидной реакции инфузию следует незамедлительно прервать без возможности дальнейшего применения препарата Амфотерицин В липосомальный у данного пациента.

Другие тяжелые связанные с инфузией реакции могут развиваться во время введения препаратов, содержащих амфотерицин В, включая препарат Амфотерицин В липосомальный. Хотя связанные с инфузией реакции, как правило, не являются серьезными, определенные меры предосторожности должны быть предприняты как для профилактики, так и лечения этих реакций у пациентов, получающих препарат Амфотерицин В липосомальный. Отмечено, что снижение скорости введения препарата (продолжительность инфузии более 2 часов) или применение стандартных доз дифенгидрамина, парацетамола, петидина и (или) гидрокортизона эффективно предупреждает развитие данных реакций или способствует их купированию.

Было показано, что препарат Амфотерицин В липосомальный является значительно менее токсичным, чем обычная лекарственная форма амфотерицина В, особенно в проявлении нефротоксичности; однако нежелательные лекарственные реакции (НЛР), в том числе со стороны почек, все же могут развиваться.

Результаты сравнительных исследований липосомального амфотерицина В в ежедневной дозе 3 мг/кг и более высоких доз (5 мг/кг, 6 мг/кг или 10 мг/кг в сутки) показали, что частота повышения креатинина сыворотки, гипокалиемии и гипомагниемии была заметно выше на фоне применения высоких доз.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Следует регулярно проводить лабораторную оценку содержания электролитов в сыворотке крови, в особенности калия и магния, а также функции почек, печени и кроветворения. Вследствие повышенного риска гипокалиемии во время лечения препаратом Амфотерицин В липосомальный может потребоваться соответствующее восполнение содержания калия в организме. В случае клинически значимого снижения функции почек или ухудшения других параметров следует рассмотреть возможность снижения дозы, прерывания или прекращения лечения препаратом Амфотерицин В липосомальный. Сообщалось о случаях гиперкалиемии (некоторые из них приводили к сердечной аритмии и остановке сердца). Большинство из них возникало у пациентов с почечной недостаточностью, а некоторые случаи возникали после приема препаратов калия у пациентов с предшествующей гипокалиемией. Поэтому лабораторную оценку содержания калия в сыворотке крови, а также функцию почек следует проводить до и во время лечения. Это особенно важно для пациентов с ранее существовавшим заболеванием почек, у которых уже наблюдалась почечная недостаточность, или для пациентов, одновременно получающих нефротоксичные препараты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

При лечении пациентов с сахарным диабетом необходимо иметь в виду, что каждый флакон препарата Амфотерицин В липосомальный содержит приблизительно 900 мг сахарозы.

При лечении пациентов, которым требуется проведение процедуры гемодиализа или фильтрации, изменение дозы препарата Амфотерицин В липосомальный не требуется, тем не менее, во время процедуры следует избегать его введения.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон, т.е. практически не содержит натрия.

**Несовместимость**

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Не следует смешивать препарат Амфотерицин В липосомальный с другими лекарственными препаратами, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Препарат Амфотерицин В липосомальный несовместим с солевыми растворами, и его не следует смешивать с другими препаратами или электролитами.

**Влияние на способность управления автомобилем и работы с механизмами**

Исследования влияния на способность управления автомобилем и работу с механизмами не проводились. Некоторые из нежелательных эффектов препарата Амфотерицин В липосомальный могут оказывать влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами.

**Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузий 50 мг.

По 50 мг амфотерицина В помещают во флакон из прозрачного бесцветного стекла *(USP тип I*) вместимостью 20 мл или 30 мл, укупоренный резиновой пробкой, обжатой алюминиевым колпачком, закрытый сверху защитной пластмассовой крышечкой или без крышечки. На алюминиевом колпачке допускается маркировка «Jodas».

По 1 флакону с препаратом и 1 фильтру (5 мкм) или без фильтра вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

*Для стационаров*

По 10 флаконов без фильтров или вместе с 10 фильтрами (5 мкм) вместе с соответствующим количеством инструкций по медицинскому применению в картонную коробку с разделительными перегородками или без них.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

**Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Производитель**

Джодас Экспоим Пвт. Лтд., Индия

Участок 55, Фаза-3, Биотек Парк, Каркапатла (Вилладж), Маркук (М), Сиддипет (Дистрикт), Телангана, 502 279, Индия

**Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «Джодас Экспоим», Россия

140200, Московская обл., Воскресенский р-он, г. Воскресенск, ул. Московская, д. 45м, офис 4.

Телефон: 8 (499) 503-01-92

E-mail: info@jodas.ru