Инструкция
по медицинскому применению препарата
Амфотерицин В

Регистрационный номер _____

Торговое название препарата: Амфотерицин В.

Международное непатентованное название: амфотерицин В.

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Химическое название: [1R-(1R*, 3S*, 5R*, 6R*, 9R*, 11R*, 15S*, 16R*, 17R*,18S*, 19E, 21E, 23E, 25E, 27E, 29E, 31E, 33R*, 35S*, 36R*, 37S*)]-33-[(3-Амино-3,6-дидезокси-бета-D-маннопиранозил)окси]-1,3,5,6,9,11,17,37-октагидрокси-15,16,18-триметил-13-оксо-14,39-диоксабицикло[33.3.1]нонатриаконта-19,21,23,25,27,29,31-гептен-36-карбоновая кислота.

Состав:
активное вещество: Амфотерицин В (в пересчете на активное вещество) - 50000 мкг (ЕД).
вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата додекагидрат (натрий фосфорнокислый двузамещенный 12-водный), натрия дигидрофосфата дигидрат (натрий фосфорнокислый однозамещенный 2-водный), натрия дезоксихолат: натрия гидроксид, дезоксихолевая кислота.

Описание: Пористая масса желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство.

Код АТХ: J02AA01

Фармакологическое действие
Полиеновый макроциклический антибиотик с противогрибковой активностью. Продуцируется Streptomyces nodosus. 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.

Активен в отношении большинства штаммов Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Paracoccidioides braziliensis, Candida spp., Blastomyces dermatidis, Rhodotorula spp., Cryptococcus neoformans, Sporothrix schenckii, Mucor mucedo, Rhizopus spp., Absidia spp., Basodiobolus ranarum, Aspergillus fumigatus.

Умеренно активен в отношении некоторых простейших: Leishmania braziliensis, Leishmania mexicana, Naegleria fowleri.

К амфотерицину В, как правило устойчивы: Pseudallescheria boydii, Fusarium spp.

Неэффективен в отношении бактерий, риккетсий, вирусов.

Фармакокинетика
После однократного внутривенного введения в крови создается эффективная концентрация (дозозависимая), сохраняющаяся в течение 24 ч. После внутривенного введения 1-5 мг/сут максимальная концентрация (Cmax) в плазме - 0.5-2 мкг/мл. Связь с белками плазмы

- более 90%. Распределяется в легких, печени, селезенке, почках, надпочечниках, мышцах и других тканях. Концентрации в плевральном выпоте, перитонеальной, синовиальной жидкостях, водянистой влаге достигают примерно 2/3 от концентрации в плазме; в спинномозговой жидкости обычно не определяется. Кажущийся объем распределения у взрослых - 4 л/кг, у детей - 0.4-8.3 л/кг, у новорожденных - 1.5-9.4 л/кг.

Метаболизируется (пути неизвестны). В желчи и моче около 98% присутствует в виде метаболитов. Выводится медленно почками, период полувыведения начальный у взрослых - 24 ч, детей - 5.5-40.3 ч, у новорожденных - 18.8-62.5 ч; период полувыведения конечный - 15 дней. Несмотря на замедленное выведение, кумулирует слабо. Практически не выводится в ходе гемодиализа. После отмены обнаруживается в организме еще в течение нескольких недель.

Показания к применению

Прогрессирующие, жизнеугрожающие грибковые инфекции, вызванные чувствительными к амфотерицину В микроорганизмами: диссеминированный криптококкоз, криптококковый менингит; менингит, вызываемый другими грибами, инвазивный и диссеминированный аспергиллез, североамериканский бластомикоз, диссеминированные формы кандидоза, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, фикомикоз (зигомикоз), хромомикоз, плесневый микоз, диссеминированный споротрихоз, гиалогифомикоз, хроническая мицетома, инфекции брюшной полости (в т.ч. перитонит), эндокардит, эндофтальмит, грибковый сепсис, грибковые инфекции мочевыводящих путей.

Висцеральный лейшманиоз (в том числе у пациентов с иммунодефицитом), американский кожно-висцеральный лейшманиоз (не является препаратом выбора).

Противопоказания

Гиперчувствительность, хроническая почечная недостаточность, период лактации.

С осторожностью

Заболевания почек (в т.ч. гломерулонефрит), амилоидоз, гепатит, цирроз печени, анемия, агранулоцитоз, сахарный диабет, беременность.

Способ применения и дозы

Внутривенно капельно в течение 2-4 ч, рекомендуемая концентрация - 0.1 мг/мл.

Пробная доза - 1 мг (основание) разводят в 20 мл 5% раствора декстрозы и вводят внутривенно в течение не менее 20-30 мин под контролем артериального давления, пульса, температуры тела через каждые 30 мин в течение 2-4 ч.

При хорошей переносимости рекомендуемая суточная доза - 0.25-0.3 мг/кг в зависимости от степени тяжести заболевания.

При повышенной чувствительности к препарату, заболеваниях сердечно-сосудистой системы, недостаточности функции почек лечение начинают с низких доз - 5-10 мг и, постепенно увеличивая на 5-10 мг/сут, доводят до рекомендуемой суточной дозы - 0.5-0.7 мг/кг.

Подбор терапевтических доз осуществляется индивидуально в зависимости от вида и тяжести инфекции. При использовании препарата через день доза не должна превышать 1.5 мг/кг (во избежание развития сердечно-легочной недостаточности).

Максимальная суточная доза - 1.5 мг/кг.

Споротрихоз: курсовая доза 2.5 г, продолжительность терапии - 9 мес.

Аспергиллез: курсовая доза - 3.6 г, продолжительность лечения - 11 мес.

Риноцеребральный фикомикоз: курсовая доза - 3-4 г.

В случае прерывания терапии более чем на 7 дней возобновлять ее следует с самой низкой дозы (0,25 мг/кг), постепенно увеличивая до желаемого уровня.

Детям: внутривенно, вначале 0.25 мг/кг (основание) в сутки в 5% растворе декстрозы в течение 6 ч; с учетом переносимости дозу постепенно увеличивают (обычно на 0.125 - 0.25 мг/кг каждый день или через день) до максимальной дозы 1 мг/кг или 30 мг на 1 м^2.

Детям вводится в минимальных эффективных дозах.

Для приготовления раствора для внутривенного введения используют раствор с исходной концентрацией 5 мг/мл. Для этого стерильным шприцем (игла не менее № 20) вносят 10 мл стерильной воды для инъекций без бактериостатических добавок непосредственно во флакон с препаратом. Содержимое флакона встряхивают до образования прозрачного коллоидного раствора. Для получения раствора с концентрацией 0.1 мг/мл его разводят 5% раствором декстрозы с pH не ниже 4.2 в соотношении 1:50. Перед разведением необходимо проверить кислотность имеющегося раствора декстрозы. pH раствора декстрозы, как правило, превышает 4.2, в противном случае перед разведением в него следует добавить 1-2 мл буферного раствора.

Рекомендуется следующий буферный раствор: натрия гидрофосфат (безводный) - 1.59 г, натрия дигидрофосфат (безводный) - 0.96 г, воды для инъекций - до 100 мл.

Перед добавлением к раствору декстрозы буферный раствор стерилизуют фильтрованием через бактериальный керамический или мембранный фильтр или путем автоклавирования в течение 30 мин при давлении 1 атм и 121 °С.

Побочное действие

Со стороны пищеварительной системы: часто - снижение аппетита, диспепсия, тошнота, рвота, диарея, гастралгия, гепатотоксичность (повышение активности "печеночных" ферментов, гипербилирубинемия); нечасто - острая печеночная недостаточность, гепатит, желтуха, геморрагический гастроэнтерит, мелена.

Со стороны нервной системы: часто - головная боль, нечасто - судороги, преходящее вертиго, периферическая нейропатия, энцефалопатия.

Со стороны органов чувств: нечасто - нарушение зрения, диплопия; потеря слуха, шум в ушах.

Со стороны органов кроветворения: часто - нормохромная нормоцитарная анемия; нечасто - агранулоцитоз, нарушение свертывания крови, лейкопения, гемолитическая анемия, тромбоцитопения, эозинофилия, лейкоцитоз.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто - снижение артериального давления; нечасто - аритмии, включая фибрилляцию желудочков, изменения на ЭКГ, повышение артериального давления, шок, остановка сердца, сердечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы: часто - тахипноэ; нечасто - одышка, аллергический пневмонит, отек легких.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - нарушение функции почек, в том числе азотемия, гипокалиемия, гипостенурия, почечный тубулярный ацидоз, нефрокальциноз; нечасто - острая почечная недостаточность, олигурия, анурия, нефрогенный несахарный диабет. Предварительное введение 0.9% раствора нятрия хлорида снижает риск нефротоксичности, введение натрия гидрокарбоната - риск почечного тубулярного некроза.

Аллергические реакции: часто - анафилактоидные реакции, бронхоспазм, чихание; нечасто - сыпь, особенно макулопапулезная, зуд, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона.

Местные реакции: тромбофлебит в месте инъекции, химический ожог.

Прочие: часто - лихорадка, снижение массы тела, миалгия, артралгия, общая слабость.

Лабораторные показатели: гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гиперкреатининемия.

Передозировка

Симптомы: остановка сердца и дыхания.

Лечение: симптоматическое. Необходимо проводить мониторинг сердечной и дыхательной деятельности, функции печени и почек, картины периферической крови и содержания электролитов и назначать поддерживающую терапию. Не удаляется при гемодиализе.

Перед возобновлением лечения состояние пациента должно быть стабилизировано.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармацевтически несовместим с гепарином, 0.9% раствором натрия хлорида и другими растворами, содержащими электролиты.

Присутствие бактериостатических добавок (в том числе бензилового спирта) может привести к преципитации препарата.

Синергизм - с нитрофуранами.

Повышает эффект и токсичность антикоагулянтов, теофиллина и препаратов сульфонилмочевины, флуцитозина (удлиняет период полувыведения); снижает эффект этинилэстрадиола - риск развития кровотечений "прорыва".

Ингибиторы микросомальных ферментов печени (в т.ч. циметидин, ненаркотические анальгетики, антидепрессанты) замедляют скорость метаболизма, повышают концентрацию в сыворотке крови (повышение токсичности).

Индукторы микросомальных ферментов печени (в том числе фенитоин, рифампицин, барбитураты, карбамазепин) ускоряют метаболизм в печени (снижение эффекта).

Усиливает токсический эффект сердечных гликозидов (особенно на фоне исходного дефицита калия в организме) и курареподобных миорелаксантов.

Глюкокортикостероиды, ингибиторы карбоангидразы, адренокортикотропные гормоны увеличивают риск развития гипокалиемии.

Нельзя назначать одновременно с нефротоксичными лекарственными средствами (аминогликозиды, циклоспорин, пентамидин и другие) - возрастает риск развития нарушений функции почек.

Противоопухолевые лекарственные средства, лучевая терапия и лекарственные средства, угнетающие костномозговое кроветворение, повышают риск возникновения анемии и других гематологических нарушений.

Противоопухолевые лекарственные средства усиливают нефротоксичность, бронхоспазм и снижение артериального давления.

Глюкокортикостероиды и кортикотропин усиливают гипокалиемию, что может привести к развитию аритмий. При необходимости одновременного назначения данных лекарственных средств следует проводить мониторинг электролитного состава крови и ЭКГ.

Амфотерицин В может усиливать токсичность сердечных гликозидов (за счет гипокалиемии).

Одновременное назначение с имидазолами (в том числе флуконазолом, итраконазолом, кетоконазолом, миконазолом, клотримазолом) может приводить к развитию устойчивости к амфотерицину В. Комбинированное лечение имидазолами с амфотерицином В следует назначать с осторожностью.

Нельзя назначать одновременно с нефротоксичными лекарственными средствами (аминогликозиды, циклоспорин, пентамидин и другие) - возрастает риск развития нарушений функции почек.

Удлиняет миорелаксирующее действие деполяризующих миорелаксантов.

Лейкоцитарную массу следует вводить со значительным интервалом после введения амфотерицина В (риск развития осложнений со стороны дыхательной системы).

Особые указания

Амфотерицин В должен применяться преимущественно для лечения прогрессирующих и жизнеугрожающих грибковых инфекций. Его не следует использовать для лечения

неинвазивных (поверхностных) микозов, таких как кандидоз полости рта, влагалища или пищевода у больных с нормальным содержанием нейтрофилов в крови.

При длительном лечении вероятность возникновения токсических эффектов возрастает. В период лечения проводят контрольное взвешивание больных, общий анализ крови, мочи, контроль концентрации калия в крови, определяют функциональное состояние почек, печени, ЭКГ. Пациентам, принимающим препараты калия, необходимо регулярно контролировать концентрацию калия и магния в плазме.

Введение препарата пациентам, находящимся на гемодиализе, возможно только после завершения процедуры диализа.

Все процедуры с раствором следует проводить со строгим соблюдением правил асептики, поскольку сам препарат и все растворы, предназначенные для его разведения, не содержат консервантов или бактериостатических средств.

При использовании систем для внутривенного введения, установленных ранее для других целей, необходимо систему промыть 5% раствором декстрозы для инъекций.

При появлении анемии введение препарата следует прекратить.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50000 мкг (ЕД) активного вещества во флаконе бесцветного стекла вместимостью 10 мл или 20 мл.

1, 5 или 10 флаконов с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

50 флаконов с 5 инструкциями по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Условия хранения

Список Б. В сухом, защищенном от света месте при температуре от 2 до 10 °С.
Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

4 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Производитель / организация, принимающая претензии:

Открытое акционерное общество "Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез" (ОАО "Синтез").
640008, Россия, г. Курган, пр. Конституции, 7
Тел/факс: (3522) 48-16-89
e.mail: real@kurgansintez.ru
Интернет-сайт: http://www.kurgansintez.ru

Представитель фирмы В.И. Петухов

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА

51501