Инструкция
по медицинскому применению препарата
Амфоцил

Регистрационный номер:

Торговое название: Амфоцил.

Международное непатентованное или группировочное название:
Амфотерицин В [холестерилсульфатный комплекс]

Лекарственная форма
Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Состав: 1 флакон содержит:
Активное вещество:
Амфотерицин В 50 или 100 мг
Вспомогательные вещества:
натрия холестерилсульфат, трометамол, динатрия эдетата дигидрат, хлористоводородная кислота, лактозы моногидрат, азот, диметилсульфоксид.

Описание
Порошок или пористая масса светло-желтого цвета. Допускается наличие во флаконе смеси порошка и пористой массы.

Фармакотерапевтическая группа
Противогрибковое средство.

Код АТХ: J02AA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика:
Амфотерицин В – это макроциклическое полиеновое противогрибковое средство с фунгицидным действием, которое продуцируется грибом *Streptomyces nodosus*. Амфотерицин В имеет высокое сродство к эргостеролу – основному стеролу цитоплазматической мембраны грибов и незначительное сродство к холестерину – основному стеролу цитоплазматической мембраны млекопитающих. Взаимодействие амфотерицина В с эргостеролом приводит к нарушению целостности цитоплазматической мембраны, изменению её проницаемости, а затем к повреждению и гибели клеток грибов.
Препарат активен в отношении грибов – *Candida spp.* (в т.ч. *Candida albicans*), *Aspergillus spp.* (в т.ч. *Aspergillus fumigates*), *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans* и простейших – *Leishmania spp.*
Неэффективен в отношении бактерий, риккетсий, вирусов.

62959

Фармакокинетика:

Основные фармакокинетические параметры представлены в таблице:

Фармакокинетический параметр, среднее значение	Суточная доза	
	3 мг/кг	4 мг/кг
Равновесный объем распределения, л/кг	3,8	4,1
Общий плазменный клиренс, л/ч/кг	0,105	0,112
Период полураспределения, мин	3,5	3,5
Период полувыведения, ч	27,5	28,2
Максимальная концентрация в плазме, мкг/мл	2,6	2,9
Равновесная площадь под кривой «концентрация–время», мкг/мл×ч	29	36

Особые группы пациентов

Фармакокинетические параметры не зависят от клиренса креатинина (КК) в диапазоне 35-202 мл/мин/70 кг. Влияние более тяжелой почечной недостаточности не изучено.

Фармакокинетические параметры при легкой степени печеночной недостаточности не изменяются, при более тяжелых формах заболевания влияние не изучено.

Возраст (3-52 лет) не оказывает влияние на фармакокинетику.

Показания к применению

Тяжелые системные микозы (главным образом системный аспергиллез и системный кандидоз), когда высокая токсичность или сопутствующая почечная недостаточность не позволяют применять амфотерицина В дезоксихолат.

Тяжелые грибковые инфекции у лиц с нейтропенией, обусловленные приемом цитостатиков.

Не предназначен для лечения клинически незначимых микозов, диагностируемых лишь на основании кожных или серологических проб.

Противопоказания

Гиперчувствительность к амфотерицину В или любому другому компоненту препарата, период лактации.

С осторожностью

Гломерулонефрит, амилоидоз, гепатит, цирроз печени, анемия, агранулоцитоз, сахарный диабет, беременность.

Применение во время беременности и период лактации

У беременных Амфоцил можно применять только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода.

При необходимости применения препарата Амфоцил в период лактации, кормление грудью следует прекратить, поскольку отсутствуют данные, под-

тверждающие или опровергающие возможность проникновения амфотерицина В в грудное молоко.

Способ применения и дозы

Внутривенно капельно.

Взрослым и детям по 3-4 мг/кг 1 раз в сутки.

Растворенной в стерильной воде для инъекций и разведенный в 5% растворе декстрозы Амфоцил вводят со скоростью 1 мг/кг/ч. Перед началом каждого курса терапии вводят пробную дозу. Пациенту вводят 10 мл готового раствора, содержащего 1,6-8,3 мг амфотерицина В, в течение 15-30 мин. По окончанию введения за пациентом наблюдают в течение 30 мин.

У пациентов без признаков непереносимости и при отсутствии инфузионных реакций время введения может быть уменьшено до 2 ч. При тяжелой переносимости или острых реакциях время введения удлиняют.

Почечная недостаточность

Нефротоксичность препарата Амфоцил (по степени снижения КК) дозозависима. Четкие рекомендации по коррекции дозы отсутствуют. Коррекция дозы должна проводиться по клиническому состоянию пациента.

Печеночная недостаточность

Коррекции дозы не требуется.

Указания по растворению и разведению препарата

Амфоцил следует растворить в стерильной воде для инъекций. Используя стерильный шприц с иглой 20 G необходимо быстро ввести 10 мл или 20 мл воды для инъекций во флаконы, содержащие 50 мг или 100 мг амфотерицина В соответственно. В результате образуется концентрат, содержащие 5 мг/мл амфотерицина В. Флакон следует осторожно вращать в руках, пока не растворятся все твердые частицы. Образовавшаяся суспензия должна быть прозрачно-желтой без каких-либо частиц или осадка.

Для получения инфузионного раствора концентрат следует развести в 5% растворе декстрозы для получения раствора со средней концентрацией 0,6 мг/мл (диапазон 0,16-0,83 мг/мл) по описанной ниже схеме:

Доза Амфоцила	Объем, в котором следует растворить дозу	Объем 5% декстрозы
10-35 мг	2-7 мл	50 мл
35-70 мг	7-14 мл	100 мл
70-175 мг	14-35 мл	250 мл
175-350 мг	35-70 мл	500 мл
350-1000 мг	70-200 мл	1000 мл

Лиофилизат нельзя растворять в солевых растворах или растворе декстрозы или разводить в солевых растворах и растворах электролитов. Использование иных растворов, кроме указанных в инструкции, или наличие в используемых растворах бактериостатических веществ (например, бензилового спирта)

62959

может привести к образованию осадка. При введении препарата нельзя использовать фильтры.
Амфоцил нельзя смешивать с другими лекарственными препаратами. При введении через постоянный венозный катетер его следует промыть 5% раствором декстрозы до и после введения препарата Амфоцил.

Побочные действия

Побочные эффекты, выявленные в ходе сравнительных исследований.
Со стороны сердечно-сосудистой системы: повышение или снижение артериального давления, тахикардия.
Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, нарушение функциональных проб печени.
Со стороны органов кроветворения: тромбоцитопения.
Со стороны дыхательной системы: одышка, гипоксия.
Лабораторные показатели: гиперкреатининемия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипербилирубинемия, повешение активности щелочной фосфатазы, гипергликемия.
Прочие: лихорадка, озноб, головная боль.
Побочные эффекты, выявленные во время применения препарата, но причинно-следственная связь не установлена:

Системно-органный класс	≥5%	1-5%
Организм в целом	Асцит, боль, в т.ч. в животе, спине, груди, отек лица, воспаление в месте введения, поражение слизистых оболочек, сепсис	Травма, аллергические реакции, астения, летальный исход, гипотермия, иммунные нарушения, инфекция, реакции в месте инъекции (в т.ч. боль), боль в шее
Со стороны сердечно-сосудистой системы	Кровотечение, постуральная гипотензия	Аритмия, фибрилляция предсердий, брадикардия, хроническая сердечная недостаточность, остановка сердца, флебит, шок, наджелудочковая аритмия, обморок, вазодилатация, веноокклюзионная болезнь печени, желудочковая экстрасистолия
Со стороны пищеварительной системы	Диарея, сухость слизистой оболочки полости рта, рвота кровью, желтуха, стоматит	Анорексия, кровавая диарея, запор, диспепсия, недержание кала, повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, кровотечение из ЖКТ, гингивит, глоссит, печеночная недостаточность, мелена, изъязвление слизистой оболочки полости рта, кандидоз слизистой оболочки полости рта, поражение прямой кишки
Со стороны органов кроветворения	Анемия, нарушение свертывания крови, гипопрот-	Экхимоз, снижение содержания фибриногена, гипохромная ане-

	ромбинемия	мия, лейкоцитоз, лейкопения, петехии, снижение содержания тромбопластина
Со стороны обмена вещества	Отеки, гипокальциемия, гипофосфатемия, повышение массы тела	Ацидоз, повышение концентрации азота мочевины, дегидратация, гипонатриемия, гиперкалиемия, гиперлипидемия, гипернатриемия, гиперволемия, гипогликемия, гипротеинемия, повышение активности лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, снижение массы тела
Со стороны опорно-двигательного аппарата		Артралгия, миалгия
Со стороны нервной системы	Спутанность сознания, головокружение, бессонница, сонливость, нарушение мышления, тремор	Ажитация, тревога, судороги, депрессия, галлюцинации, гипертонус, нервозность, нейропатия, парестезии, психоз, нарушение речи, ступор
Со стороны дыхательной системы	Апноэ, бронхоспазм, усиление кашля, носовое кровотечение, гипервентиляция, ринит	Гемофтиз, отек легких, фарингит, плевральный выпот, синусит
Со стороны кожных покровов	Сыпь, в т.ч. макулопапулезная, зуд, повышенная потливость	Угри, алопеция, изменение цвета кожи, кожные узелки, язвы, крапивница, везуло-буллезная сыпь
Со стороны органов чувств	Кровоизлияние в глаз	Амблиопия, глухота, шум в ушах
Со стороны мочеполовой системы	Гематурия	Альбуминурия, дизурия, глюкозурия, почечная недостаточность, олигурия, недержание мочи, задержка мочи

Передозировка

Передозировка амфотерицином В может привести к остановке сердца и дыхания. В случае передозировки введение препарата должно быть немедленно остановлено, а такие клинические параметры у пациента, как функция почек, печени, сердца, гематологические и биохимические показатели, электролиты крови, должны быть тщательно отслежены.

Лечение передозировки амфотерицином В должно быть симптоматическим. Специфический антидот отсутствует. Не удаляется при гемодиализе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Фармацевтически несовместим с другими лекарственными препаратами.

При одновременном применении с противоопухолевыми средствами повышается нефротоксичность и риск развития бронхоспазма и снижения артериального давления.

При одновременном применении с глюкокортикостероидами и кортикотропином повышается риск возникновения гипокалиемии, которая может предрасполагать к развитию нарушений со стороны сердца.
При одновременном применении с циклоспорином или такролимусом нефротоксичность препарата Амфоцил ниже, чем при применении амфотерицина В дезоксихолата.
При одновременном применении с сердечными гликозидами повышается риск развития гипокалиемии, которая может усиливать их токсичность. Требуется мониторинг концентрация калия в крови.
Повышает токсичность флуцитозина; следует соблюдать осторожность.
Является антагонистом противогрибковых средств – производных азола (кетоконазола, миконазола, клотримазола, флуконазола, итраконазола и т.д.)
Следует соблюдать осторожность при одновременном применении с нефротоксичными средствами (аминогликозидами, пентамидином) из-за риска усугубления нефротоксичности.
Гипокалиемия, развивающаяся на фоне применения амфотерицина В, может усиливать эффекты недеполяризующих миорелаксантов. Требуется мониторинг концентрации калия в крови.

Особые указания

Первая доза препарата Амфоцил должна вводиться под пристальным наблюдением медицинского персонала.
В течение 1-3 ч после начала инфузии могут возникать острые постинфузионные реакции (в т.ч. лихорадка, озноб, гипоксия, снижение артериального давления, тошнота или тахипноэ). Данные реакции протекают более тяжело при введении первой дозы и в последующем ослабевают. Введение блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов и глюкокортикостероидов предотвращают или ослабляют такие реакции.
Быстрое внутривенное введение препарата запрещено.
Несмотря на меньшую нефротоксичность по сравнению с амфотерицина В дезоксихолатом, дозолимитирующая нефротоксичность при введением препарата Амфоцил не исключена.
Во время курса лечение следует проводить мониторинг функции печени и почек, содержания электролитов сыворотки, проведение общего анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы и контроль протромбинового времени.
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, электрокардиограммы. Пациентам, принимающим препараты калия, необходимо регулярно контролировать содержания калия и магния в плазме.

Введение препарата пациентам, находящимся на гемодиализе, возможно только после завершения процедуры диализа.
Боль в спине, периодически возникающая при внутривенном введении, проходит после прекращения инфузии и обычно не возникает вновь после при уменьшении скорости введения.
При появлении анемии применение препарата Амфоцил следует прекратить.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности
Во время применения препарата Амфоцил следует соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска
Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг, 100 мг.
По 50 мг активного вещества во флакон (класс 1 Евр.Фарм) объемом 20 мл, по 100 мг активного вещества во флакон (класс 1 Евр.Фарм) объемом 50 мл, прозрачного стекла, укупоренного серой пробкой из бутилкаучука, обжатой алюминиевым кольцом с предохранительной пластмассовой крышкой.
По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную коробку.

Условия хранения.
В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°С.
После восстановления водой раствор пригоден к использованию в течение 24 часов при температуре 2-8°С. После разведения 5% глюкозой раствор пригоден к использованию в течение 24 часов при температуре 2-8°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек.
По рецепту врача.

Производитель.
Бен Венью Лабораторис Инк, США;
Бедфорд, Огайо, 44146, США
Ben Venue Laboratories Inc
Бедфорд, Ohio, 44146, USA
Выпускающий контроль качества:
Торрекс Кьези Фарма ГмбХ,
А-1010, Австрия, Вена,
Гонзагагассе 16/16.

62050

Torrex Chiesi Pharma GmbH,
Gonzagagasse 16/16,
A-1010 Vienna, Austria

Претензии потребителей направлять по адресу:
ООО «Кьези Фармасьютикалс»
127055, г. Москва, ул. Бутырский вал, д.68/70 стр.1
Тел. представительства в России:
+7 495 9671212, факс: +7 495 9671211.

Представитель фирмы Некрасов О.В.

РОСЗДРАВНАДЗОР
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА

62959