ЛП-№(002018)-(РГ-RU) от 19.07.2024

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амфотерицин В липосомальный, 50 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: амфотерицин В.

Каждый флакон лиофилизата для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузии содержит 50 мг амфотерицина В.

Каждый мл концентрата после первоначального растворения 12 мл воды для инъекций содержит 4 мг амфотерицина В.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин (см. раздел 4.3.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузий.

Порошок или пористая масса желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

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

– лечение системных грибковых инфекций, обусловленных 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.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Перед первым применением препарата Амфотерицин В липосомальный для определения потенциальной гиперчувствительности к препарату и перед тем, как

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

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 повышенный риск токсичности высоких доз препарата Амфотерицин В липосомальный.

- 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

потребоваться поддерживающая терапия или повторные курсы лечения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Изменение дозы или частоты дозирования не требуется.

Нарушение функции почек

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

Дети

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.

Способ применения

Только для внутривенной инфузии!

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.

Рекомендации по восстановлению препарата и приготовлению дисперсии перед его введением приведены в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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.

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

Амфотерицин В липосомальный не следует использовать для лечения распространенных клинически латентных форм грибковых инфекций, которые характеризуются только положительными результатами кожных серологических проб.

Анафилаксия и анафилактоидная реакция

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.

Реакции, связанные с инфузией

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Нефротоксичность

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.

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 4.5).

Больные сахарным диабетом

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

Пациенты на гемодиализе

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.

Содержание натрия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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.

Гликозиды наперстянки

Индуцированная препаратом Амфотерицин В липосомальный гипокалиемия может усиливать токсичность наперстянки.

Миорелаксанты

Индуцированная препаратом Амфотерицин В липосомальный гипокалиемия может усиливать курареподобный 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,

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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.

Лактация

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Следующие 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

НЛР в пострегистрационном периоде неизвестна.

Нежелательные реакции систематизированы в соответствии с системно-органным классом в зависимости от частоты встречаемости с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения:

– очень 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, гиперкалиемия.

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.

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Описание отдельных нежелательных реакций

Реакции, связанные с инфузией препарата

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.

Нежелательные реакции со стороны почек и мочевыводящих путей

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

Влияние на результаты исследования концентрации фосфора

Ложноположительные результаты исследования концентрации фосфора в сыворотке

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

крови при анализе образцов пациентов, получающих липосомальный амфотерицин В, с использованием количественного анализа 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.

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109074, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (495) 698-45-38, +7 (499) 578-02-30

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. 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 препарата Амфотерицина В липосомального.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства системного действия; антибиотики.

Код АТХ: J02AA01.

Механизм действия

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Липосомы представляют собой цельные сферические пузырьки, образованные разнообразными амфифильными веществами, такими как 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, инфицированных *Leishmania donovani,* была более чем в 5 раз выше, а токсичность более чем в 25 раз ниже, чем у амфотерицина В.

Инвазивные грибковые инфекции, включая инфекции, вызванные Aspergillus spp.

Эффективность липосомального амфотерицина В была продемонстрирована в проспективном рандомизированном многоцентровом исследовании в качестве терапии первой линии у взрослых и детей с ослабленным иммунитетом, в основном с нейтропенией (> 30 дней), с доказанным или вероятным аспергиллезом (исследование AmBiLoad).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Пациенты находились под наблюдением в течение 12 недель. Режим стандартной дозы 3 мг/кг/сут (N = 107) сравнивали с режимом нагрузочной дозы 10 мг/кг/сут (N = 94) в течение первых 14 дней лечения. Благоприятные общие показатели ответа были у 50 % субъектов в группе стандартной дозы и у 46 % субъектов в группе нагрузочной дозы в модифицированном анализе всех модифицированных пациентов. Различия не были статистически значимыми. Среднее время до исчезновения лихорадки было одинаковым в группах стандартной дозы и нагрузочной дозы (6 дней и 5 дней соответственно). Через 12 недель после первой дозы липосомального амфотерицина В выживаемость составила 72 % в группе стандартной дозы и 59 % в группе нагрузочной дозы.

Инвазивный кандидоз

Липосомальный амфотерицин В (3 мг/кг/сут) был столь же эффективен, как Микафунгин® (100 мг/сут [масса тела > 40 кг] или 2 мг/кг/сут [масса тела ≤ 40 кг]) в качестве первой линии терапии кандидемии и инвазивного кандидоза в рандомизированном двойном слепом многонациональном исследования сопоставимости по эффективности препаратов у взрослых и детей. Средняя продолжительность терапии липосомальным амфотерицином В и Микафунгином® составила 15 дней. Общий положительный ответ составил 89,5 % (170/190) в группе липосомального амфотерицина В и 89,6 % (181/202) в группе Микафунгина ®.

Педиатрическое субисследование, в котором приняли участие 98 пациентов, из которых 57 были моложе 2 лет (включая 19 недоношенных детей), показало благоприятную общую частоту ответов: 88,1 % (37/42) в группе липосомального амфотерицина В и 85,4 % (35/41) в группе Микафунгина®.

Инвазивный мукормикоз (зигомикоз)

Крупномасштабных рандомизированных клинических исследований при мукормикозе не проводилось.

Рабочая группа по зигомикозу Европейской конфедерации медицинской микологии (*ECMM*) проспективно проанализировала случаи пациентов с зигомикозом, 130 пациентов получали липосомальный амфотерицин В, в качестве терапии первой линии, отдельно (68), либо в комбинации. У пациентов, которые получали его в качестве единственного противогрибкового препарата, выживаемость составила 68 %. Средняя продолжительность лечения составляла 55 дней – диапазон (14-169) дней, а средняя суточная доза составляла 5 мг/кг – диапазон (3-10) мг/кг.

В проспективном пилотном исследовании липосомального амфотерицина В в высоких дозах (10 мг/кг/сут) для начального лечения мукормикоза у 29 пациентов, получавших 10 мг/кг/сут, средняя продолжительность лечения составила 13,5 дней –

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

диапазон (0-28) дней. Первичной конечной точкой был успех лечения на 4-й неделе или в конце лечения (если раньше). У 12 (36 %) из 33 оцениваемых пациентов наблюдался положительный ответ на терапию, в том числе 18 % с полным ответом; частота ответов увеличилась до 45 % на 12-й неделе. Выживаемость составила 62 % на 12-й неделе и 47 % на 24-й неделе.

Дети

Фармакодинамический профиль липосомального амфотерицина В у детей соответствует описанному у взрослых пациентов.

5.2. Фармакокинетические свойства

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).

Абсорбция

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

Элиминация

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

Нарушение функции почек

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Сахароза

Гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин

Дистеароилфосфатидилглицерол

Холестерол

Динатрия сукцинат гексагидрат

Альфа-токоферол.

6.2. Несовместимость

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

Препарат Амфотерицин В липосомальный несовместим с 0,9 % раствором натрия хлорида, солевыми растворами.

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

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.

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

Таблица 1. 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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С.

Условия хранения восстановленного лекарственного средства приведены в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 50 мг амфотерицина В помещают во флакон из прозрачного бесцветного стекла (USP тип I), 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 картонную пачку.

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.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

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.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

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).

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 2. 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 %	Общий объем (мл, препарата	Объем необходимой 5 %	Общий объем (мл, препарата

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

				декстрозы, мл	Амфотерицин В липосомальный плюс 5 % декстроза)	декстрозы, мл	Амфотерицин В липосомальный плюс 5 % декстроза)
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

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.

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

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

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

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

ООО «Джодас Экспоим», Россия

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

Телефон: 8 (499) 503-01-92

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 20.03.2023 № 5237
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0002)

E-mail: info@jodas.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Амфотерицин В липосомальный доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» http://eec.eaeunion.org/.