

МИНЗДРАВ РОССИИ
 №15503/01-211014
 СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Амфолип

наименование лекарственного препарата

концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл

лекарственная форма, дозировка

«Бхарат Сирамс энд Ваксинс Лимитед», Индия

наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения « » 211014 2012 г.

Старая редакция	Новая редакция
<p>Название раздела.</p> <p>Международное непатентованное название: Амфотерицин В</p> <p>Состав: в 1 мл концентрата содержится активное вещество: амфотерицин В 5 мг; вспомогательные вещества: димиристоил фосфатидилхолин, димиристоил фосфатидилглицерол, натрия хлорид, вода для инъекций.</p> <p>Фармакологические свойства</p> <p>Амфотерицин В - полиеновый макроциклический антибиотик с противогрибковой активностью. Продуцируется <i>Streptomyces nodosus</i>. Оказывает фунгицидное или фунгистатическое действие в зависимости от концентрации в</p>	<p>Название раздела.</p> <p>Международное непатентованное название или группировочное название: Амфотерицин В [липидный комплекс]</p> <p>Состав</p> <p>Каждый мл концентрата содержит:</p> <p><i>активное вещество:</i> амфотерицин В 5 мг; <i>вспомогательные вещества:</i> димиристоил фосфатидилхолин 3,4 мг димиристоил фосфатидилглицерол 1,5 мг натрия хлорид 9,0 мг, вода для инъекций.</p> <p>Фармакологические свойства</p> <p>Амфолип – липидассоциированная форма амфотерицина В. Молекула активного вещества препарата Амфолип состоит из двух фосфолипидов и амфотерицина В (АмВ), который является полиеновым макроциклическим антибиотиком с противогрибковой активностью широкого спектра действия, продуцируемым <i>Streptomyces nodosus</i>. Фосфолипиды и амфотерицин В образуют</p>

биологических жидкостях и от чувствительности возбудителя. Связывается со стеролами (эргостеролами), находящимися в клеточной мембране чувствительного к препарату гриба. В результате нарушается проницаемость мембран 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., *Basidiobolus 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.

Фармакокинетика

После однократного внутривенного введения, в крови создается эффективная концентрация (дозозависимая), сохраняющаяся в течение 24 ч. После внутривенного введения 1-5 мг/сутки максимальная концентрация (С_{max}) 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

комплекс в виде ленточных структур, обладающих липофильными свойствами. Механизм действия амфотерицина В основывается на его селективной способности связываться со стеролами (эргостеролами), находящимися в клеточной мембране чувствительного к амфотерицину В гриба. В результате нарушается проницаемость мембраны, и внутриклеточные компоненты попадают во внеклеточное пространство.

Активен в отношении большинства штаммов грибов - возбудителей микозов в том числе, *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Mucor* spp., *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*. Умеренно активен в отношении некоторых простейших: *Leishmania braziliensis*, *Leishmania mexicana*.

Фармакокинетика

Фармакокинетика обычного амфотерицина В и амфотерицина В с липидным комплексом различны. Исследования показали, что максимальная концентрация Амфотерицина В в крови была ниже после введения Амфолипа, чем после введения эквивалентного количества традиционного препарата. Амфотерицин В, входящий в состав молекулы препарата Амфолип, быстро распределяется в ткани. С увеличением дозы соотношение концентрации препарата в тканях к концентрациям в крови увеличивалось непропорционально, что позволило предположить замедленное высвобождение препарата из тканей и формирование «депо». Большой объем распределения и высокий уровень клиренса амфотерицина В из крови после введения препарата Амфолип, отражает его поглощение тканями.

Меньшая нефротоксичность обусловлена сниженной концентрацией АмВ в почках. Доклинические исследования токсичности многократных доз (мг/кг, в течение 2-4 недели) на собаках показали, что нефротоксическое воздействие Амфолипа было в 8 - 10 раз ниже, чем при терапии традиционным препаратом

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 ($T_{1/2}$) начальный у взрослых – 24 ч., детей – 5,5 – 40,3 ч., у новорожденных – 18,8 – 62,5 ч; конечный период полувыведения ($T_{1/2}$) – 15 дней. Несмотря на замедленное выведение кумулирует слабо. Практически не выводится в ходе гемодиализа. После отмены обнаруживается в организме еще в течение нескольких недель.

Амфотерицин В, вследствие наиболее низкой концентрации препарата в почках.

Относительно низкое AUC (площадь под кривой «концентрация – время») связано с быстрым клиренсом и большим объемом распределения Амфолипа, что также согласуется с результатами доклинических исследований, в которых были показаны высокие концентрации препарата в тканях (селезенка, печень).

Кинетика Амфолипа характеризуется нелинейной зависимостью. Фармакокинетика амфотерицина В в цельной крови после введения препаратов Амфолип и дезоксихолат амфотерицина В выглядит следующим образом:

Фармакокинетические показатели амфотерицина В в цельной крови у пациентов, которым многократно вводили дозы препаратов Амфолип или дезоксихолат амфотерицина В

Фармакокинетический показатель	Амфолип 5 мг/кг/сутки в течение 5-7 дней Среднее ± SD	АмВ 0,6 мг/кг/сутки в течение 42 дней ^а Среднее ± SD
Максимальная концентрация (мкг/мл)	1,7 ± 0,8 (n=10) ^б	1,1 ± 0,2 (n=5)
Концентрация в конце интервала дозирования (мкг/мл)	0,6 ± 0,3 (n=10) ^б	0,4 ± 0,2 (n=5)
Площадь под фармакокинетической кривой (AUC _{0-24ч} под ФКК) (мкг*ч/мл)	14,0 ± 7,0 (n=14) ^{б,с}	17,1 ± 5 (n=5)
Клиренс (мл/ч*кг)	436,0 ± 188,5 (n=14) ^{б,с}	38,0 ± 15,0 (n=5)
Кажущийся объём распределения (площадь Vd) (л/кг)	131,0 ± 57,7 (n=8) ^с	5,0 ± 2,8 (n=5)
Конечный элиминационный период полувыведения (ч)	173,4 ± 78 (n=8) ^с	91,1 ± 40,9 (n=5)
Количество, выделенное с мочой в течение 24 ч после последней дозы (% дозы) ^д	0,9 ± 0,4 (n=8) ^с	9,6 ± 2,5 (n=8)

^а Данные получены на пациентах с американским кожно-висцеральным лейшманиозом. Скорость инфузии была 0,25 мг/кг/ч.

^б Данные получены в исследовании пациентов с цитологически подтвержденным раком в процессе химиотерапии, или на пациентах с нейтропенией и предполагаемой или подтвержденной грибковой инфекцией.

	Скорость инфузии была 2,5 мг/кг/ч.
	с Данные получены на пациентах с американским кожно-висцеральным лейшманиозом. Скорость инфузии была 4 мг/кг/ч.
	d Процент дозы, экскретированный в течение 24 часов после последней дозы.
<p>Способ применения и дозы</p> <p>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 в/в 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/сутки, 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). 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.</p>	<p>Длительный период конечного элиминационного полувыведения, вероятно, отражает медленное перераспределение из тканей. Хотя амфотерицин В экскретируется медленно, он очень в малой степени накапливается в крови после повторных доз. Фармакокинетическая кривая амфотерицина В возрастает примерно на 34% с первого дня после введения липидассоциированного амфотерицина В в дозе 5 мг/кг/сутки в течение 7 дней.</p> <p>Способ применения и дозы</p> <p>Препарат следует вводить в виде внутривенной инфузии в дозе 5 мг/кг/сутки, со скоростью 2,5 мг/кг/ч.</p> <p>Препарат Амфолип рекомендуется разводить 5 % раствором декстрозы для инъекций. Готовый для внутривенного введения раствор должен иметь концентрацию 1 мг/мл.</p> <p>•Перед применением препарата Амфолип необходимо провести тест-дозы на определение реакции пациента. Процедуру проводят непосредственно перед первой инфузией. Так как при применении всех продуктов Амфотерицина В возможно развитие анафилактикоидных реакций, инфузию препарата Амфолип рекомендуется выполнять при наличии средств для восстановления сердечной деятельности и дыхания.</p> <p>Тест - дозу 1,0 мг препарата вводят внутривенно инфузионно, в течение 15-20 минут. После прекращения инфузии каждые 30 минут в течение 3 часов наблюдают клиническое состояние пациента, мониторируют артериальное давление, температуру тела. При отсутствии признаков гиперчувствительности к компонентам препарата инфузия может быть продолжена. Необходимо контролировать концентрацию креатинина и электролитов в сыворотке крови.</p> <p>•При подтвержденных системных микозах независимо от возраста пациента терапию обычно начинают в дозе 5 мг/кг в сутки, не менее 14 дней. Если инфузия продолжается более 2 часов рекомендуется перемешивать содержимое инфузионного пакета путем встряхивания его каждые 2 часа.</p> <p>В зависимости от клинического состояния пациента возможна корректировка дозы.</p> <p>Опыт применения препарата Амфолип в течение 11 месяцев в кумулятивной дозе 56,6 г не выявил значительной токсичности.</p> <p><i>Применение в особых группах пациентов</i></p>

Максимальная суточная доза – 1,5 мг/кг.

Кандидамикоз: При диссеминированных и/или глубоких инфекциях, вызываемых кандидами, обычная доза препарата Амфолип составляет от 0,4 до 0,6 мг/кг/сутки в течение 4 недель и более. В зависимости от тяжести инфекции дозы могут быть увеличены до 1 мг/кг/сутки. Лечение продолжают до явного клинического улучшения. Общие кумулятивные дозы взрослым пациентам могут быть увеличены до 2-4 г. Амфолип в меньшей дозе (0,3 мг/кг/сутки) может применяться для лечения кандидозных эзофагитов, устойчивых к местному лечению, или в комбинации с другими противогрибковыми препаратами.

Криптококкоз Обычная доза препарата больным с нарушенной иммунной системой составляет 0,3 мг/кг/сутки приблизительно в течение 4-6 недель или до тех пор, пока еженедельные посевы не будут давать отрицательных результатов на протяжении месяца. Для лечения больных с иммунодепрессией, а также больных с менингитом препарат Амфолип может применяться в комбинации с другими противогрибковыми препаратами в течение 6 месяцев.

Больным криптококковым менингитом и СПИД могут потребоваться более высокие дозы (0,7-0,8 мг/кг/сутки) и более длительное лечение до 12 недель. При отрицательных результатах посева, после стандартного курса лечения, больным СПИД может быть назначена длительная подавляющая терапия, например 1 мг/кг в неделю.

Кокцидиоидомикоз При лечении первичного кокцидиоидомикоза у взрослых больных Амфолип

Применение в педиатрии: препарат Амфолип назначают в дозах сопоставимых с дозами, рекомендованными для взрослых пациентов в пересчете на массу тела.

В настоящее время отсутствуют данные о безопасности и эффективности применения препарата Амфолип у детей в возрасте до 1 месяца.

Применение у пациентов старше 65 лет: коррекция дозы при назначении препарата Амфолип не требуется, препарат назначают в дозе из расчета 5 мг/кг/сутки.

Применение у пациентов с нейтропенией:

Амфолип может применяться у пациентов с выраженной нейтропенией, связанной с новообразованиями кроветворительной системы или с применением цитостатиков и иммунодепрессантов.

Применение у пациентов с болезнью почек

Препарат Амфолип может применяться у пациентов с нефропатией, в период терапии препаратом рекомендуется не реже одного раза в неделю проводить мониторинг почечной функции.

Пациентам, находящимся на гемодиализе препарат Амфолип рекомендуется вводить после процедуры диализа.

Применение у пациентов с болезнью печени

Препарат Амфолип может применяться у пациентов с нарушениями функции печени при инвазивной грибковой инфекции, также при состояниях иммуносупрессии с реакцией «трансплантат против хозяина».

Способ приготовления раствора для инфузии:

- Непосредственно перед использованием препарат следует 1-2 часа хранить при комнатной температуре.

Для приготовления раствора для инфузии флакон необходимо тщательно встряхнуть – до исчезновения осадка, отобрать необходимую дозу препарата при помощи шприца вместимостью 20 мл с иглой калибром не менее 18G. Иглу со шприца, заполненного препаратом Амфолип, рекомендуется заменить, на фильтрующую иглу 5 мкм. Иглу с фильтром вставляют в инфузионный пакет, содержащий 5 % раствор декстрозы для инъекций, содержимое шприца вводят в пакет. После инфузионный пакет встряхивают до полного перемешивания содержимого. Готовый раствор для внутривенного применения должен иметь концентрацию 1 мг/мл.

- Для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и пациентов до 16 лет препарат разводят раствором 5 % декстрозы до концентрации инфузионного раствора 2 мг/мл.

Меры предосторожности:

- Не использовать раствор для инфузии при наличии любых чужеродных частиц.

- При приготовлении раствора для инфузии рекомендуется строго соблюдать правила асептики.

- Перед применением использованный внутривенный

применяется в дозе от 1-1,5 мг/кг/сутки максимум до общей кумулятивной дозы 0,5-2,5 г в зависимости от тяжести и локализации инфекции. При кокцидиальном менингите может потребоваться системное и интратекальное введение препарата.

Бластомикоз Взрослым тяжело больным бластомикозом рекомендуются дозы от 0,3 - 1 мг/кг/сутки до общей кумулятивной дозы 1,5-2,5 г.

Гистоплазмоз При хроническом легочном или диссеминированном гистоплазмозе взрослым больным рекомендуются дозы от 0,5-1 мг/кг/сутки до общей кумулятивной дозы 2-2,5 г.

Аспергиллез Аспергиллез лечится препаратом Амфолип в течение 11 месяцев. Для лечения тяжелых инфекций (например: пневмонии) могут потребоваться дозы 0,5-1 мг/кг/сутки или более, кумулятивные дозы до 2-4 г. Лечение глубоких микозов может длиться 6 - 12 недель и более. Курсовая доза 3,6 г, продолжительность лечения 11 месяцев.

Споротрихоз курсовая доза 2,5 г продолжительность терапии 9 месяцев.

Риноцеребральный фикомироз курсовая доза 3-4 г.

Применение в педиатрии

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 кв.м. Детям вводится в минимальных эффективных дозах. Для приготовления раствора для в/в

катетер промыть раствором 5 % декстрозы или использовать новую капельницу.

• Не использовать микробные фильтры.

Не смешивать с другими лекарственными препаратами, с солевыми растворами, в том числе 0,9% раствором натрия хлорида или электролитами!

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 рН не ниже 4.2 в соотношении 1:50. Перед разведением необходимо проверить кислотность имеющегося раствора декстрозы. рН раствора декстрозы, как правило, превышает 4.2, в противном случае перед разведением в него следует добавить 1-2 мл буфера. 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 буфер стерилизуют фильтрованием через бактериальный керамический или мембранный фильтр.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности

3 года.
Не применять по истечении срока годности.

Генеральный директор
ЗАО «Фирма ЕВРОСЕРВИС»



Кузнецов И.Г.
ФИО