

**Инструкция
по медицинскому применению лекарственного препарата**

АМФОЛНИ

Регистрационный номер:

Торговое название: Амфолип

Международное непатентованное название: амфотерицин В

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий

Состав: в 1 мл концентрата содержится

активное вещество: амфотерицин В – 5 мг

вспомогательные вещества: димиристоил фосфатидилхолин, димиристоил фосфатидилглицерол, натрия хлорид, вода для инъекций

Описание: Суспензия желтого цвета, с осадком, легко гомогенизирующаяся при встряхивании. Осадок при этом не выпадает в течение 2 часов

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство

Код АТХ: J02AA01

Фармакологические свойства

Амфотерицин В - 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 brasiliensis*, *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 (C_{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, внутриглазной жидкости 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 ($T_{1/2}$) начальный у взрослых - 24 ч, детей - 5,5-40,3 ч, у новорожденных - 18,8-62,5 ч; период полувыведения ($T_{1/2}$) 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

Грибковые инфекции: диссеминированный криптококкоз, криптококковый менингит; менингит, вызываемый другими грибами, инвазивный и диссеминированный аспергиллез, североамериканский бластомикоз, диссеминированные формы кандидамикоза, кишечное кандидоносительство, кокцидиоидоз, паракокцидиоидоз, гистоплазмоз, фикомикоз, хромомикоз, плесневый микоз, диссеминированный споротрихоз, гиагогифомикоз, хроническая мицетома, инфекции брюшной полости (в т.ч. перитонит), эндокардит, эндофтальмит, грибковый сепсис, грибковые инфекции мочевых путей.

Висцеральный лейшманиоз (в качестве первичной терапии, в т.ч. у пациентов с иммунодефицитом), американский кожно-висцеральный лейшманиоз.

Противопоказания

Гиперчувствительность, хроническая почечная недостаточность, период лактации.

С осторожностью

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/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.

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 больным 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 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 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 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 мес.

Споротрихоз курсовая доза 2,5 г, продолжительность терапии - 9 мес.

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 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 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.

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. Полиневропатия, эпилептические припадки.

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 электрокардиограмме, 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 т.ч. азотемия, гипокалиемия, гипостенурия, почечный тубулярный ацидоз, нефрокальциноз; нечасто - острая почечная недостаточность, олигурия, анурия, нефрогенный несахарный диабет. Предварительное введение 0.9% раствора натрия 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: тромбоз флебит в месте инъекции, химический ожог.

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

Лабораторные показатели: гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия.

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.

Взаимодействия с другими средствами

Фармацевтически несовместим с гепарином, 0.9% раствором хлорида натрия и другими растворами, содержащими электролиты. Присутствие бактериостатических добавок (в т.ч.

бензилового спирта) может привести к преципитации препарата. Синергизм - с нитрофуранами. Повышает эффект и токсичность антикоагулянтов, теофиллина и препаратов сульфонилмочевины, флуцитозина (удлиняет $T_{1/2}$); 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 т.ч. фенитоин, рифампицин, барбитураты, карбамазепин) ускоряют метаболизм в печени (снижение эффекта). Усиливает токсический эффект сердечных гликозидов (особенно на фоне исходного дефицита ионов калия в организме) и курареподобных миорелаксантов. Глюкокортикостероиды, ингибиторы карбоангидразы, адренкортикотропный гормон увеличивают риск развития гипокалиемии. Нельзя назначать одновременно с нефротоксичными лекарственными средствами (аминогликозиды, циклоспорин, пентамидин и другими) - 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 электрокардиограмму. Амфотерицин В может усиливать токсичность сердечных гликозидов (за счет гипокалиемии). Одновременное назначение с имидазолами (в т.ч. 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 др.) - возрастает риск развития нарушений функции почек. Удлиняет миорелаксирующее действие деполаризующих миорелаксантов.

Особые указания

При длительном лечении вероятность возникновения токсических эффектов возрастает. В период лечения проводят контрольное взвешивание больных, общий анализ крови, мочи, контроль уровня калия в крови, определяют функциональное состояние почек, печени, электрокардиограммы. Пациентам, принимающим препараты калия, необходимо регулярно контролировать уровень 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.

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 агентов.

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

При появлении анемии введение препарата следует прекратить.

Амфотерицин В должен применяться преимущественно для лечения прогрессирующих и жизнеугрожающих грибковых инфекций. Его не следует использовать для лечения неинвазивных (поверхностных) микозов.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мг/мл в стеклянных флаконах по 2 мл, 10 мл, 20 мл. Каждый флакон в картонной коробке с вложенной инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8°C. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

Список Б

Срок годности

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

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

«БХАРАТ СИРАМС ЭНД ВАКСИНС ЛИМИТЕД» (ИНДИЯ)

Адрес: Плот № К-27, Эдишнаал М.И.Д.С., Амбернат (В) – 421501

Претензии потребителей направлять в адрес «БХАРАТ СИРАМС ЭНД ВАКСИНС ЛИМИТЕД» (ИНДИЯ)

Плот № К-27, Эдишнаал М.И.Д.С., Амбернат (В) – 421501

Тел.: 95251-2621645 / 2621648 / 2621083

Факс: 95251-2621089

E-mail: ambernath@bharatserums.com

Представитель фирмы



Долгушин А. М.

