

ИНСТРУКЦИЯ

По медицинскому применению лекарственного препарата **АМФОТЕРИЦИН В ЛИПОСОМАЛЬНЫЙ**

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Амфотерицин В липосомальный

Международное непатентованное или группировочное наименование: амфотерицин В [липосомальный]

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузий

Состав:

В 1 флаконе содержится:

Действующее вещество: амфотерицин В 50,0 мг;

Вспомогательные вещества (компоненты липосом):

гидрогенизированный соевый фосфатидилхолин – 213,0 мг, дистеарилфосфатидилглицерол – 84,0 мг, холестерол – 52,0 мг, альфа-токоферола ацетат – 0,64 мг, сахароза – 900,0 мг, натрия сукцинат гексагидрат – 27,0 мг.

Описание

Порошок или пористая масса желтого цвета. Допускается комкование.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковые средства системного действия; антибиотики.

Код АТХ: J02AA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

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

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 интегрироваться 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 schenckii*, *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.

Фармакокинетика

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 \pm стандартное отклонение) находились в следующем диапазоне:

C_{max} :	от 7,3 мкг/мл (\pm 3,8) до 83,7 мкг/мл (\pm 43,0);
Период полувыведения ($T_{1/2}$):	от 6,3 ч (\pm 2,0) до 10,7 ч (\pm 6,4);
AUC_{0-24} :	от 27 мкг \times ч/мл (\pm 14) до 555 мкг \times ч/мл (\pm 311);
Клиренс (Cl):	от 11 мл/ч/кг (\pm 6) до 51 мл/ч/кг (\pm 44);
Объем распределения:	от 0,10 л/кг (\pm 0,07) до 0,44 л/кг (\pm 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).

Всасывание

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

амфотерицина В в 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.

Выведение

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

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.

Показания к применению

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

- Системные грибковые инфекции, обусловленные 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.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к действующему веществу или любому другому компоненту препарата.

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.

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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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.

Период грудного вскармливания

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.

Способ применения и дозы

Только для внутривенной инфузии!

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

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.

Дозы

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 (см. раздел «Особые указания»).

- 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 потребоваться поддерживающая терапия или повторные курсы лечения.

Применение в педиатрии

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.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Изменение дозы или частоты дозирования не требуется.

Нарушение функций 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.

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.

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 1. 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 % декстрозы, мл	Общий объем (мл, препарата Амфотерицин В липосомальный плюс 5 % декстроза)	Объем необходимой 5 % декстрозы, мл	Общий объем (мл, препарата 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

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

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.

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.

Стеклообразные флаконы: 24 часа при (25 ± 2) °С под воздействием света окружающей среды. Стеклообразные 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 2. 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 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.

Побочное действие

Следующие нежелательные лекарственные реакции (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 НЛР в пострегистрационном периоде неизвестна.

НЛР систематизированы в соответствии с системно-органным классом в

зависимости от частоты встречаемости с использованием классификации

Всемирной организации здравоохранения.

Частоту определяли следующим образом:

- *очень часто* ($\geq 1/10$);
- *часто* (*от* $\geq 1/100$ *до* $< 1/10$);
- *нечасто* (*от* $\geq 1/1000$ *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: анафилактикоидная реакция.

Частота неизвестна: анафилактические реакции, гиперчувствительность.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: гипокалиемия.

Часто: гипонатриемия, гипокальциемия, гипомагниемия, гипергликемия.

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.

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.

Результаты лабораторных исследований

Ложноположительные результаты исследования концентрации фосфора в сыворотке 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.

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.

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.

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 амфотерицина В липосомального.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

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

Индукцированная препаратом Амфотерицин В липосомальный гипокалиемия может усиливать токсичность наперстянки.

Миорелаксанты

Индукцированная 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, 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.

Особые указания

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

Препарат Амфотерицин В липосомальный не следует использовать для лечения распространенных клинически латентных форм грибковых инфекций,

которые характеризуются только положительными результатами кожных серологических проб.

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.

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.

Было показано, что препарат Амфотерицин В липосомальный является значительно менее токсичным, чем обычная лекарственная форма амфотерицина В, особенно в проявлении нефротоксичности; однако 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. Это особенно важно для пациентов, получающих сопутствующие нефротоксичные лекарственные препараты. 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.

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

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.

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

Несовместимость

Не следует смешивать препарат Амфотерицин В липосомальный с другими лекарственными препаратами, кроме указанных в разделе «Способ применения и дозы».

Препарат Амфотерицин В липосомальный несовместим с солевыми растворами, и его не следует смешивать с другими препаратами или электролитами.

Влияние на способность управления автомобилем и работы 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.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления дисперсии для инфузий 50 мг.

По 50 мг амфотерицина В помещают во флакон из прозрачного бесцветного стекла (*USP type I*) вместимостью 20 мл или 30 мл, 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 пачку картонную.

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.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Джодас Экспоим Пвт. Лтд., Индия

Участок 55, Фаза-3, Биотек Парк, Каркапатла (Вилладж), Маркук (М), Сиддипет (Дистрикт), Телангана, 502 279, Индия

Владелец регистрационного **удостоверения/Организация,**
принимающая претензии потребителей

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