

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амфотерицин В

Регистрационный номер: P N003065/01

Торговое наименование: Амфотерицин В

Международное непатентованное наименование: амфотерицин В

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Состав на 1 флакон:

Действующее вещество: амфотерицин В - 50 мг.

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата додекагидрат (натрий фосфорнокислый двузамещенный 12-водный), натрия дигидрофосфата дигидрат (натрий фосфорнокислый однозамещенный 2-водный), натрия дезоксихолат.

Описание: Пористая масса желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противогрибковое средство.

Код АТХ: J02AA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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

Неэффективен в отношении бактерий, риккетсий, вирусов.

Фармакокинетика

После однократного внутривенного введения в крови создается эффективная концентрация (дозозависимая), сохраняющаяся в течение 24 ч. После внутривенного введения 1-5 мг/сут 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, 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 новорожденных – 1,5-9,4 л/кг.

Метаболизируется (пути не известны). В желчи и моче около 98 % присутствует в виде метаболитов. Выводится медленно почками, период полувыведения начальный у взрослых - 24 ч, детей – 5,5-40,3 ч, у новорожденных – 18,8-62,5 ч; период полувыведения 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

- Прогрессирующие, потенциально угрожающие жизни грибковые инфекции, обусловленные чувствительными видами следующих родов: *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, возбудителей мукоромикозов, включая чувствительные виды родов *Absidia*, *Mucor* и *Rhizopus*, и близких чувствительных видов родов *Conidiobolus*, *Sporothrix*, *Basidiobolus*.

Амфотерицин В не должен применяться для лечения неинвазивных грибковых инфекций.

- Американский лейшманиоз кожи и слизистых оболочек.
- Персистирующая лихорадка и нарушенный иммунитет, при отсутствии эффекта лечения другими антибактериальными препаратами.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к амфотерицину В или любому другому компоненту препарата, хроническая почечная недостаточность, период грудного вскармливания.

С осторожностью

Заболевания почек (в т.ч. гломерулонефрит), амилоидоз, гепатит, цирроз печени, анемия, агранулоцитоз, сахарный диабет, беременность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Препарат назначают во время беременности, только если потенциальная польза применения для матери превышает потенциальный риск для плода.

Неизвестно, проникает ли амфотерицин В в грудное молоко. Учитывая данные по токсичности препарата, кормить грудью при применении препарата не рекомендуется.

Способ применения и дозы

Амфотерицин В должен вводиться внутривенно медленно в течение 2-6 часов с соблюдением обычных мер предосторожности при проведении внутривенных вливаний. Рекомендованная концентрация раствора препарата 0,1 мг/мл. Дозы препарата должны подбираться индивидуально и корректироваться в зависимости от переносимости препарата, локализации, этиологии, интенсивности инфекции и т. д.

Обычно лечение препаратом начинают с суточной дозы 0,25 мг/кг массы тела в течение 2-6 часов. Введение исходной пробной дозы 1 мг препарата в 20 мл 5 % растворе глюкозы в течение 20-30 минут может быть ориентиром, хотя и не надежным, для определения переносимости препарата. Температуру тела, пульс, частоту дыхания и артериальное давление больного следует измерять с интервалом в 30 минут в течение 2-4 часов. При тяжелой и быстро прогрессирующей грибковой инфекции больному, переносящему пробную дозу без тяжелой реакции, при ненарушенной сердечно-легочной деятельности может быть введена доза 0,3 мг/кг в течение 2-6 часов. Больному при нарушенной сердечно-легочной деятельности или при тяжелой реакции на пробную дозу рекомендуется меньшая доза, например 5-10 мг. Дозу можно постепенно увеличивать до 5-10 мг в день до суточной дозы 0,5-1 мг/кг. При тяжелых инфекциях, вызываемых менее чувствительными возбудителями, общая суточная доза может варьировать до 1 мг/кг в день или до 1,5 мг/кг через день.

ВНИМАНИЕ: передозировки препарата могут приводить к остановке сердечно-легочной деятельности (см. «Передозировка»). Поэтому общая суточная доза не должна превышать 1,5 мг/кг массы тела.

Кандидамикоз. При диссеминированных и/или глубоких инфекциях, вызываемых кандидами, обычная доза препарата Амфотерицин В составляет от 0,4 до 0,6 мг/кг/день в течение четырех недель и более. В зависимости от тяжести инфекции дозы могут быть увеличены до 1 мг/кг/день. Лечение продолжают до признаков явного клинического улучшения. Общие кумулятивные дозы взрослым больным могут быть увеличены до 2-4 г. Препарат в меньшей дозе (0,3 мг/кг/день) 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/день 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 Амфотерицин В может применяться в комбинации с другими противогрибковыми препаратами в течение 6 недель. Тяжело больным или при монотерапии суточная доза препарата может быть увеличена. Больным криптококковым менингитом и СПИД могут потребоваться более высокие дозы (0,7-0,8 мг/кг/день) и более длительное лечение до 12 недель. При отрицательных результатах посева после стандартного курса лечения больным СПИД может быть назначена длительная подавляющая терапия, например в дозе 1 мг/кг в неделю.

Кокцидиоидомикоз. При лечении первичного кокцидиоидомикоза у взрослых больных Амфотерицин В применяется в дозе от 1-1,5 мг/кг/день 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/день 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/день до общей кумулятивной дозы 2-2,5 г.

Аспергиллез. Аспергиллез лечится препаратом в течение 11 месяцев. Для лечения тяжелых инфекций (например, пневмонии или фунгемии) могут потребоваться дозы 0,5-1 мг/кг/день или более, а взрослым больным кумулятивные дозы до 2-4 г. Лечение глубоких микозов может длиться 6-12 недель и более.

Риноцеребральный мукормикоз. Заболевание быстро развивается обычно на фоне диабетического кетоацидоза. Чтобы лечение препаратом Амфотерицин В было успешным, необходим тщательный контроль над течением сахарного диабета. Риноцеребральный мукормикоз обычно быстро приводит к летальному исходу, поэтому лечение должно быть агрессивным. Дозы препарата - 0,7-1,5 мг/кг/день.

Применение в педиатрии

Безопасность и эффективность применения препарата у детей во время контролируемых клинических исследований не установлена. При лечении системных грибковых инфекций у детей необычных побочных эффектов не наблюдалось.

Приготовление растворов

Для приготовления раствора для внутривенного 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 буферного раствора.

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 буферный раствор стерилизуют фильтрованием через бактериальный керамический или мембранный фильтр или путем автоклавирования в течение 30 мин при давлении 1 атм и 121 °С.

ВНИМАНИЕ: следует строго соблюдать правила асептики при приготовлении буфера и инфузионного раствора препарата, поскольку растворы препарата готовятся без добавления консервантов и бактериостатических веществ.

Растворы, вспомогательные материалы, используемые для приготовления лекарственной формы, должны быть стерильными.

Не использовать солевые растворы для растворения препарата.

При использовании любого разбавителя, за исключением указанных выше, или в присутствии бактериостатического вещества (например, бензилового спирта) препарат может выпасть в осадок. Не использовать исходный или инфузионный раствор препарата при наличии каких-либо признаков осаждения или посторонних включений.

В систему для внутривенного вливания может быть помещен мембранный фильтр, диаметр пор которого должен быть не менее 1 микрона для прохождения коллоидного раствора препарата.

Побочное действие

В большинстве случаев, особенно в начале лечения препаратом, у больных наблюдаются явления непереносимости. Для улучшения переносимости препарата можно применять жаропонижающие препараты (например, ацетилсалициловая кислота, ацетаминофен), антигистаминные или противорвотные препараты. Внутривенное введение меперидина в дозах от 25 до 50 мг способствует уменьшению продолжительности и интенсивности озноба и лихорадки после введения препарата Амфотерицин В.

Внутривенное введение глюкокортикостероидов в малых дозах непосредственно до или во время вливания препарата Амфотерицин В может способствовать снижению фебрильных реакций. Дозировки и продолжительность применения глюкокортикостероидов во время лечения препаратом Амфотерицин В должны сводиться к минимуму (см. «Особые указания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Добавление гепарина (1000 единиц на вливание), смена места введения, применение специальных игл для венопункции головной вены ребенка или введение препарата через день уменьшают развитие тромбозов. Экстравазация может вызвать химическое раздражение.

Наиболее часто отмечались следующие побочные реакции:

Общие: приливы, лихорадка (иногда сопровождающаяся ознобом, обычно в пределах 15-20 минут после начала вливания препарата); недомогание, снижение массы тела.

Со стороны пищеварительной системы: анорексия, тошнота, рвота, понос, диспепсия, эпигастральные боли спазматического характера.

Со стороны органов кроветворения: нормохроматическая, нормоцитарная анемия.

Местные реакции: болезненность в месте введения при наличии или отсутствии флебита или тромбозов.

Со стороны костно-мышечной системы: генерализованные боли, включая боли в мышцах и суставах.

Со стороны нервной системы: головные боли.

Со стороны мочевыделительной системы: снижение и нарушение функции почек, включающие азотемию, повышение креатинина сыворотки крови, гипокалиемию, гипостенурию, ацидоз, обусловленный функцией почечных канальцев, и нефрокальциноз. Эти симптомы обычно уменьшаются при прерывании лечения. Однако часто такие нарушения становятся стойкими, особенно при введении более 5 г (общая доза) препарата.

При одновременном лечении диуретиками может повышаться вероятность развития нарушения функции почек, а восполнение по ионам натрия может снижать явления нефротоксичности.

Аллергические реакции: анафилактикоидные и другие аллергические реакции.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: остановка сердца, аритмии, включая фибрилляцию желудочка, сердечная недостаточность, гипертония, гипотония, шок.

Со стороны кожи и кожных придатков: сыпь, в частности макуло-папулезного характера, зуд. В постмаркетинговый период отмечались эксфолиация кожи и токсический эпидермальный некролиз, а также очень редко синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: отклонения результатов функциональных печеночных тестов от нормы, желтуха, острая недостаточность печени, геморрагический гастроэнтерит, мелена.

Со стороны системы крови: агранулоцитоз, нарушение свертываемости, тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия, лейкоцитоз.

Со стороны нервной системы: судороги, потеря слуха, тиннит, транзиторные явления шума в ушах, нарушение остроты зрения или диплопия, периферическая нейропатия, энцефалопатия, другие неврологические симптомы.

Со стороны дыхательной системы: одышка, бронхоспазм, отек легких некардиологического происхождения, пневмонит, связанный с гиперчувствительностью.

Со стороны мочевыделительной системы: гипомагниемия, гиперкалиемия, острая почечная недостаточность, анурия, олигурия. В постмаркетинговый период сообщалось о случаях нефрогенного несахарного диабета.

Передозировка

Передозировка препаратом может приводить к остановке сердечной или сердечно-легочной деятельности с возможным смертельным исходом. При подозрении на передозировку лечение следует прекратить и наблюдать за клиническим состоянием больного (функция сердечно-сосудистой и дыхательной систем, почек и печени, состояние крови, электролиты сыворотки) и по необходимости проводить меры поддерживающей терапии. Препарат из крови при гемодиализе не удаляется. Перед возобновлением лечения следует стабилизировать состояние больного (включая коррекцию дефицита по электролитам и т.д.).

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

При одновременном применении препарата Амфотерицин В, а также цисплатина, пентамидина, аминогликозидов, циклоспорина и других нефротоксических препаратов значительно возрастает риск почечной токсичности.

Препараты, действие или токсические реакции которых могут усиливаться при гипокалиемии: гликозиды наперстянки, миорелаксанты, действующие на скелетную мускулатуру, и антиаритмические препараты. Применять эти препараты одновременно с препаратом Амфотерицин В следует с осторожностью.

Глюкокортикостероид и кортикотропин (АКТГ) могут потенцировать гипокалиемию, вызываемую амфотерицином В.

Флуцитозин. При одновременном применении с препаратом Амфотерицин В токсичность флуцитозина может повышаться, возможно, за счет повышения его захвата клетками и/или за счет нарушения его выделения через почки.

Препарат может оказаться единственным эффективным средством лечения потенциально угрожающих жизни грибковых заболеваний. В каждом случае потенциальные преимущества препарата должны быть сопоставлены с его побочными эффектами.

Препарат следует вводить только внутривенно под тщательным наблюдением медицинского персонала в стационарных условиях. Препарат необходимо иметь в резерве для лечения больных с прогрессирующими, потенциально угрожающими жизни грибковыми инфекциями (см. «Показания к применению»).

Следует проявлять осторожность, чтобы предотвратить непреднамеренную передозировку препарата, которая может привести к остановке сердечной или сердечно-легочной деятельности с возможным смертельным исходом.

Необходимо дополнительно проконтролировать название препарата и режим дозирования, если назначенная доза превышает 1,5 мг/кг массы тела.

При внутривенном введении препарата часто отмечаются озноб, лихорадка, анорексия, тошнота, рвота, головные боли, миалгия, артралгия и гипотония. Следует избегать быстрого внутривенного вливания. Внутривенное вливание препарата менее чем за 1 час, особенно при почечной недостаточности, может привести к гиперкалиемии и аритмиям (см. «Способ применения и дозы»).

У больных после тотальной лучевой терапии и последующего применения препарата отмечалась лейкоэнцефалопатия. Во время лечения препаратом следует регулярно контролировать функцию почек (см. «Побочное действие»), печени, концентрацию электролитов в сыворотке, особенно магния и калия, и содержание форменных элементов крови. Корректировку дозы следует проводить по результатам лабораторных анализов.

Если перерыв в лечении препаратом составил более 7 дней, возобновлять лечение следует с минимальной дозы, например 0,25 мг/кг массы тела с постепенным ее увеличением (см. «Способ применения и дозы»).

При введении препарата Амфотерицин В во время трансфузий лейкоцитов или сразу после них у больных в некоторых случаях наблюдались острые легочные реакции. Не рекомендуется проводить два вливания одновременно и интервал между ними следует увеличить максимально. Необходимо наблюдать за функцией легких.

Особые указания

Амфотерицин В должен применяться преимущественно для лечения прогрессирующих и жизнеугрожающих грибковых инфекций. Его не следует использовать для лечения

неинвазивных (поверхностных) микозов, таких как кандидоз полости рта, влагалища или пищевода у больных с нормальным содержанием нейтрофилов в крови.

При длительном лечении вероятность возникновения токсических эффектов возрастает.

В период лечения проводят контрольное взвешивание больных, общий анализ крови, мочи, контроль концентрации калия в крови, определяют функциональное состояние почек, печени, ЭКГ. Пациентам, принимающим препараты калия, необходимо регулярно контролировать концентрацию калия и магния в плазме.

Введение препарата пациентам, находящимся на гемодиализе, возможно только после завершения процедуры диализа.

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 средств.

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

При появлении анемии введение препарата следует прекратить.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Исследования влияния на способность управления автомобилем и работы с механизмами не проводились. Некоторые из нежелательных эффектов препарата Амбизом могут оказывать влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться механизмами.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 50 мг.

50 мг действующего вещества во флаконах бесцветного стекла вместимостью 10 мл или 20 мл, герметично укупоренных пробками резиновыми, обжатыми колпачками алюминиевыми или колпачками комбинированными алюминиевыми с пластмассовыми крышками.

1 или 10 флаконов с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

50 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 10 °С.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Срок годности

4 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения / Производитель / Организация, принимающая претензии потребителей:

Открытое акционерное общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез»), Россия.

640008, Курганская обл., г. Курган, проспект Конституции, д. 7

Тел. 8-800-600-00-80

e-mail: contact@ksintez.ru

www.ksintez.ru

Директор по регуляторике и исследованиям

Г.У. Сетдекова