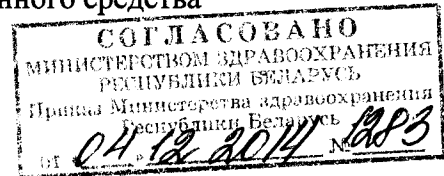


ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

Амфотерицин В**Торговое название:** Амфотерицин В.**Международное непатентованное название:** Амфотерицин В.**Описание.** Пористая масса желтого цвета. Гигроскопична.**Состав.** Активное вещество: амфотерицин В (в пересчете на активное вещество) - 50000 мкг (ЕД).

Вспомогательные вещества: натрия гидрофосфата додекагидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, натрия дезоксихолат: натрия гидроксид, дезоксихолева кислота.

Форма выпуска: порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инфузий.**Фармакотерапевтическая группа:** противогрибковые средства для системного применения.**Код АТХ:** [J02AA01].**Фармакологические свойства****Фармакодинамика**Полиеновый макроциклический антибиотик с противогрибковой активностью; вещество продуцируется микроорганизмами *Streptomyces nodosus*.

Амфотерицин В обладает фунгицидными или фунгистатическими свойствами в зависимости от концентрации в биологических жидкостях и от чувствительности к нему конкретного вида грибов. Способность вещества связываться со стиролами, находящимися в мембране клеток грибов, приводит к нарушению проницаемости мембраны и утечке внутриклеточных компонентов во внеклеточное пространство. Клеточные стенки млекопитающих также содержат стирола, поэтому предполагается, что в основе действия Амфотерицин В на клетки человека и клетки грибов лежит один и тот же механизм.

Амфотерицин В обладает высокой активностью *in vitro* против многочисленных 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 fumigates* в диапазоне концентраций 0,03-1,0 мкг/мл *in vitro*.**Фармакокинетика**

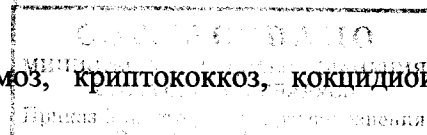
У взрослых, получающих препарат в дозах, составляющих примерно 0,5 мг/кг/сутки, средняя максимальная концентрация в плазме крови находится в пределах от 0,5 до 2 мкг/мл.

Концентрация в плазме крови после введения быстро снижается, достигая постоянного уровня примерно 0,5 мкг/мл. Период полувыведения препарата составляет около 15 суток, а начальный период полувыведения из плазмы крови около 24 часов. Данные о фармакокинетике амфотерицина В у детей младшего и среднего возраста ограничены.

Амфотерицин В, находится в плазме крови, почти весь связан с белками плазмы крови (более 90 %) и плохо удаляется с помощью диализа. В пробах воды, полученных из воспаленной плевры, брюшины, сустава, а также во внутриглазной жидкости обнаруживаются концентрации, составляющие примерно две трети от концентрации в плазме крови, которое регистрируется в это же время. Концентрация препарата в спинномозговой жидкости иногда превышает 2,5% от концентрации в плазме крови, но может и вообще не проявляться.

Амфотерицин В в незначительных количествах проникает в стекловидное тело и в амниотическую жидкость. Хотя достоверных данных о характере распределения амфотерицина В в тканях организма нет, вероятно, основное накопление препарата происходит в печени.

Амфотерицин В выделяется из организма почками очень медленно, причем в биологически активной форме выделяется от 2 до 5 % введенной дозы. После прекращения лечения из за малой скорости выделения препарата из организма его можно выявлять в моче в течение 3-4 недель. Выделение препарата с желчью может быть важным путем выведения из организма. Детали других метаболических путей неизвестны. При заболеваниях почек или печени концентрация препарата в крови не меняется.



Показания к применению

Системные микозы кандидамикоз, аспергиллез, гистоплазмоз, криптококкоз, кокцидиоз, бластомикоз, мукомикоз.

Лечение потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, обусловленных чувствительными видами.

Лечение американского лейшманиоза кожи и слизистых оболочек.

Лечение больных персистирующей лихорадкой, обусловленной нарушениями иммунитета, в случае, если предшествовавшая антибактериальная терапия была неэффективной.

Способ применения и дозы

Препарат следует вводить внутривенно капельно медленно. Внутривенное введение лекарственного средства следует проводить в течение 2-6 часов с соблюдением обычных мер по проведению внутривенных инфузий. Рекомендуемая концентрация для внутривенного введения составляет 0,1 мг/мл (1 мг/10 мл). Поскольку препарат переносится больными по-разному, дозу следует подбирать и корректировать индивидуально, с учетом локализации и интенсивности инфекции, является этиологическим фактором.

Лечение обычно начинают с суточной дозы, которая составляет 0,25 мг/кг массы тела, причем эту дозу вводят в течение 2-6 часов. Первая пробная доза (1 мг в 20 мл 5% раствора глюкозы), вводимой внутривенно в течение 20-30 минут, может быть ориентиром, хотя это не является абсолютно надежным методом оценки индивидуальной переносимости препарата. Температуру тела, пульс, частоту дыхания и артериальное давление больного следует измерять с интервалом 30 минут в течение 2-4 часов. Больному с тяжелой и быстро прогрессирующей грибковой инфекцией, при отсутствии нарушений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем, и если он перенес пробную дозу без тяжелой реакции, можно вводить препарат внутривенно в дозе 0,3 мг/кг в течение 2-6 часов.

Меньшая доза, например 5-10 мг, рекомендуется больным с нарушениями функции сердечно-сосудистой или дыхательной системы при определенной реакции на пробную дозу. Дозу можно постепенно увеличивать от 5-10 мг в сутки до среднесуточной дозы - 0,5-1 мг/кг. Сейчас накоплено недостаточно данных, основанных на контролируемых клинических исследованиях по определению дозы и длительности лечения больных с различными формами микозов (например, мукомикоза). Оптимальная доза остается неизвестной, и подбор эффективной и одновременно достаточно безопасной дозы в значительной степени осуществляется эмпирическим путем. Рекомендуемая суточная доза может составлять 1 мг / кг в сутки или 1,5 мг / кг через день в случае тяжелых инфекций, вызванных довольно резистентными возбудителями.

ВНИМАНИЕ! При любых обстоятельствах общая суточная доза не должна превышать 1,5 мг/кг. Передозировка препарата может привести к остановке сердечно-легочной деятельности (см. Раздел «Передозировка»).

Детям препарат назначают внутривенно от 5 месяцев до 18 лет. Начальная суточная доза составляет 0,25 мг/кг массы в 5% растворе глюкозы при введении в течение 6 часов. При отсутствии побочных реакций суточную дозу можно постепенно увеличивать (обычно на 0,125- 0,25 мг/кг ежесуточно или через сутки) до максимальной дозы 1 мг/кг массы тела.

Кандидамикоз. При диссеминированных инфекциях, вызванных *Candida*, обычная доза препарата, которая находится в пределах от 0,4 до 0,6 мг/кг/сут, применяют в течение 4-х недель и более. В зависимости от тяжести инфекции можно применять дозы до 1 мг/кг/сут. Лечение продолжается до появления признаков явного клинического улучшения, взрослым пациентам для этого могут потребоваться общие кумулятивные дозы препарата 2-4 г.

Меньшие дозы (0,3 мг/кг/сут) могут понадобиться в особых случаях, например при эзофагитах, вызванных *Candida*, устойчивыми к местному лечению, или когда препарат применяют в комбинации с другими противогрибковыми препаратами.

Криптококкоз. Для лечения пациентов без нарушений иммунной системы обычно могут потребоваться дозы, составляющие 0,3 мг/кг/день в течение 4-6 недель, пока еженедельно проведенные посева не дадут негативных результатов в течение месяца.

Пациентам с иммунодепрессией, а также менингитом препарат можно назначать в комбинации с другими противогрибковыми средствами в течение 6 недель.

Пациентам с криптококковым менингитом и с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), могут потребоваться более высокие дозы (0,7-0,8 мг/кг/сут), и курсы лечения могут длиться до 12 недель. Относительно больных СПИДом с отрицательными результатами посева после стандартного курса лечения следует рассмотреть возможность применения длительной поддерживающей дозы, например дозы 1 мг/кг в неделю.

Кокцидиоидоз. При необходимости лечения первичного кокцидиоидоза препарат применяют в дозах от 1 мг/кг/сутки до максимальной дозы 1,5 мг/кг/сут назначают в кумулятивных дозах - от 0,5 до 2,5 г взрослым, в зависимости от тяжести инфекции и ее локализации. При кокцидиальном менингите возможно системное (внутривенное) и интратекальное пути введения.

Бластомироз. Для тяжелых пациентов с бластомирозом рекомендуется применение лекарственного средства в дозах, составляющих 0,3-1 мг/кг/сутки до общей кумулятивной дозы, которая у взрослых может составлять от 1,5 до 2,5 г.

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

Аспергиллез. При аспергиллезе рекомендуется лечение амфотерицином В внутривенно в течение 11 месяцев. Для лечения тяжелых инфекций необходимые дозы составляют 0,5-1 мг/кг/сут или больше, взрослым могут потребоваться совокупные дозы 2-4 г (например, при пневмонии или наличии грибковых возбудителей в крови). Продолжительность лечения тяжелых микозов может составлять 6-12 недель или больше.

Риноцеребральный мукормикоз. Это заболевание обычно развивается в связи с диабетическим кетоацидозом. Чтобы лечение амфотерицином В было успешным, необходимо быстрое достижение компенсации сахарного диабета. Поскольку риноцеребральный мукормикоз обычно быстро приводит к летальному исходу, терапевтический подход при необходимости должно быть более агрессивным, чем при относительно легких микозах.

Приготовление растворов.

Готовят раствор с начальной концентрацией 5 мг амфотерицина В в 1 мл раствора. Для этого шприцем со стерильной иглой (минимальный размер 20) вводят 10 мл стерильной воды для инъекций без бактериостатических добавок непосредственно во флакон с препаратом. Содержимое флакона встряхивают, пока коллоидный раствор не станет прозрачным. Приготовленный раствор разводят до концентрации 10 мг/100 мл (1:5) 5% раствором глюкозы для инъекций с рН не ниже 4,2. Если рН ниже 4,2, то перед разведением препарата раствором глюкозы следует добавить 1-2 мл буфера.

Рекомендуемый буферный раствор имеет следующий состав:

- двузамещенный фосфат натрия (безводный) - 1,59 г;
- однозамещенный фосфат натрия (безводный) - 0,96 г;
- вода для инъекций - до 100 мл.

Буфер необходимо простерилизовать перед добавлением к раствору глюкозы путем фильтрования через бактериальный фильтрующий керамический фильтр или мембрану или путем автоклавирования в течение 30 минут при давлении 1 атм. (121 °С).

ВНИМАНИЕ! Поскольку в составе антибиотика или в растворителях, используемых для приготовления инъекционной формы, отсутствуют консерванты или бактериостатические агенты, при приготовлении буфера и раствора для инфузии следует строго соблюдать меры асептики. Для переноса раствора антибиотика или агентов, которые используются для его разведения, следует пользоваться стерильной иглой.

Не разводить солевыми растворами. Использование любого разбавителя, за исключением указанных выше, или наличие в разбавителе бактериостатика (например, бензилового спирта) может привести к выпадению амфотерицина В в осадок. Не следует использовать начальный концентрат или полученный из него раствор для введения при наличии любых признаков преципитации или появления видимых частиц.

Для введения препарата в систему для вливания может быть установлен мембранный фильтр, однако средний диаметр отверстий фильтра не должен быть меньше 1 микрона для обеспечения проходимости коллоидной суспензии.

Побочное действие

Оценка нежелательных эффектов основана на нижеследующих данных о частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10,000$), неизвестно (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

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.

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 ЭКГ, повышение артериального давления, шок, остановка сердца, сердечная недостаточность.

Со стороны дыхательной системы: часто - тахипноз; нечасто - одышка, аллергический пневмонит, отек легких.

Со стороны мочевыделительной системы: часто - нарушение функции почек, в том числе 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 - анафилактикоидные 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, неизвестно - рабдомиолиз.

Лабораторные показатели: гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия, гипокальциемия, гиперкреатининемия.

Противопоказания

Лекарственное средство не следует применять для лечения неинвазивных грибковых инфекций.

Лекарственное средство противопоказано пациентам с тяжелыми формами патологии почек, печени, кроветворной системы, больным сахарным диабетом, с повышенной чувствительностью к амфотерицину В или к любому другому компоненту, входящему в состав лекарственного средства, кроме тех случаев, когда заболевание, по мнению врача, угрожает жизни больного, а возбудитель чувствителен только к амфотерицину.

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.

Меры предосторожности

Амфотерицин В может быть единственным эффективным средством лечения при потенциально угрожающих жизни грибковых заболеваниях. В каждом конкретном случае потенциальные преимущества лекарственного средства, в плане спасения жизни больного, следует соотнести с его побочными эффектами.

Хотя некоторые больные могут легко переносить полные внутривенные дозы амфотерицина В, в большинстве случаев могут проявляться определенные признаки непереносимости, особенно в начале лечения. Переносимость лекарственного средства можно улучшить путем применения ацетилсалициловой кислоты, других жаропонижающих препаратов, антигистаминных или противорвотных средств. Меперидин (от 25 до 50 мг в/в) вводится некоторым больным для снижения продолжительности и интенсивности лихорадки после применения амфотерицина.

Внутривенное применение малых доз кортикостероидов непосредственно перед вливанием амфотерицина В или во время такого вливания может способствовать снижению фебрильных реакций. Дозировку и длительность лечения кортикостероидами следует минимизировать.

Добавление гепарина (1000 единиц на вливание), смена места инъекции, применение специальных игл, которые используются для венопункции подкожных вен головы ребенка, а также введение лекарственного средства через день, может снизить частоту возникновения тромбозов. Экстравазация может вызвать химическое раздражение тканей.

Амфотерицин В следует применять только путем внутривенного капельного введения под тщательным клиническим наблюдением квалифицированного медицинского персонала. Лекарственное средство следует зарезервировать для лечения больных с прогрессирующими, потенциально угрожающими жизни грибковыми инфекциями, обусловленными чувствительными возбудителями. При внутривенном введении лекарственного средства часто отмечаются острые реакции, включая озноб, лихорадку, анорексию, тошноту, рвоту, головные боли, миалгии, артралгии и артериальной гипотензии.

Быстрое внутривенное вливание лекарственного средства (менее чем за 1 час), особенно пациентам с почечной недостаточностью, может привести к гиперкалиемии и аритмии, поэтому такого введения следует избегать.

У пациентов, которые подвергались тотальному облучению организма, после применения лекарственного средства отмечалась лейкоэнцефалопатия. В ходе лечения следует регулярно контролировать функцию почек. Также рекомендуется регулярно следить за функцией печени, концентрацией электролитов в сыворотке крови (в частности магния и калия) и содержанием форменных элементов крови. При следующей коррекции дозы следует ориентироваться на результаты лабораторных анализов. Когда лечение прерывают более чем на 7 дней, его возобновление следует начинать с минимальной дозы, например с 0,25 мг/кг массы тела, а потом повышать дозы постепенно, как указано в разделе «Способ применения и дозы».

Беременность и кормление грудью.

Безопасность применения лекарственного средства во время беременности и кормления грудью не установлена, применение лекарственного средства возможно только по назначению врача после оценки соотношения пользы и риска для матери и плода/ребенка.

Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами.

Некоторые из побочных реакций со стороны нервной системы и органов зрения могут влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Фармацевтически несовместим с гепарином, 0.9 % раствором натрия хлорида и другими растворами, содержащими электролиты.

Присутствие бактериостатических добавок (в том числе бензилового спирта) может привести к выпадению лекарственного средства.

Синергизм - с нитрофуранами.

Повышает эффект и токсичность антикоагулянтов, теофиллина и препаратов сульфаниламидов, флуцитозина (удлиняет период полувыведения); 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 том числе фенитоин, рифампицин, барбитураты, карбамазепин) ускоряют метаболизм в печени (снижение эффекта).

Усиливает токсический эффект сердечных гликозидов (особенно на фоне исходного дефицита калия в организме) и курареподобных миорелаксантов.

Глюкокортикостероиды, ингибиторы карбоангидразы, ~~адренокортикотропные гормоны~~

увеличивают риск развития гипокалиемии.
Нельзя назначать одновременно с нефротоксичными лекарственными средствами (аминогликозиды, циклоsporин, пентамидин и другие) - 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 ЭКГ.

Амфотерицин В может усиливать токсичность сердечных гликозидов (за счет гипокалиемии).

Одновременное назначение с имидазолами (в том числе 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, циклоsporин, пентамидин и другие) - возрастает риск развития нарушений функции почек.

Удлиняет миорелаксирующее действие деполяризующих миорелаксантов.

Лейкоцитарную массу следует вводить со значительным интервалом после введения амфотерицина В (риск развития осложнений со стороны дыхательной системы).

Условия и срок хранения

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

4 года. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Хранить в местах, недоступных для детей.

Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

Упаковка

50000 мкг (ЕД) активного вещества во флаконы вместимостью 10 мл.

1 флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

50 флаконов с 5 инструкциями по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Информация о производителе

Открытое Акционерное Общество «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез» (ОАО «Синтез»)

640008, Россия, г. Курган, пр. Конституции, 7

Тел./факс: (3522) 48-16-89

e-mail: real@kurgansintez.ru