

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

АМФОЛІП (AMPHOLIP)

Склад:

діюча речовина: амфотерицину В;

1 мл суспензії містить амфотерицину В (мікронізованого) 5 мг;

допоміжні речовини: диміристилфосфатидилхолін (DMPC), диміристилфосфатидилгліцерол-натрію (DMPG натрію), натрію хлорид, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Суспензія для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: суспензія жовтого кольору, при зберіганні може з'явитися осад, який диспергується при помірному струшуванні флакона.

Фармакотерапевтична група.

Протигрибкові засоби для системного застосування. Антибіотики. Код АТХ J02A A01.

Фармакологічні властивості.

Амфоліп - ліпідасоційована форма амфотерицину В, містить протигрибкову сполуку амфотерицин В у комплексі з фосфоліпідами.

Амфотерицин В - макроциклічний поліненасичений протигрибковий антибіотик широкого спектра дії, отриманий із *Streptomyces nodosus*.

Фармакодинаміка.

Амфотерицин В може проявляти фунгістатичні або фунгіцидні властивості залежно від концентрації антибіотика та чутливості грибка. Препарат діє шляхом зв'язування з ергостеролом у клітинній мембрані грибка, що спричиняє пошкодження останньої, витікання клітинного вмісту та загибель грибової клітини.

Амфотерицин В *in vitro* активний відносно багатьох грибових агентів, включаючи *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus spp.*, *Mucor spp.*, *Sporothrix schenckii*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*. Більшість грибових штамів пригнічують концентрації амфотерицину В у діапазоні від 0,01 до 1 мг/мл. Амфотерицин В має незначну активність або неактивний проти бактерій та вірусів.

Фармакокінетика.

Фармакокінетичні характеристики Амфоліпу відрізняються від властивостей звичайної лікарської форми амфотерицину В, що містить дезоксихолат. У досліджах на тваринах показано, що після введення Амфоліпу рівні амфотерицину В у печінці та селезінці, як і швидкість проникнення активної субстанції до тканин, перевищують показники звичайної лікарської форми. Співвідношення концентрацій препарату у тканинах та крові зі збільшенням дози зростає непропорційно, що дозволяє припустити уповільнення елімінації амфотерицину В із тканин. Пікові концентрації амфотерицину В у крові після введення Амфоліпу нижчі за ті, що досягаються після введення еквівалентних кількостей звичайного препарату. Введення звичайної лікарської форми амфотерицину В призводить до значно нижчих рівнів активної речовини у тканинах порівняно з введенням Амфоліпу. Прискорений кліренс та значний об'єм розподілу Амфоліпу зумовлюють відносно низький рівень площі під кривою «концентрація-час» та відповідають доклінічним даним щодо високих концентрацій препарату у тканинах. Кінетика Амфоліпу нелінійна.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування системних грибових інфекцій у пацієнтів, резистентних до звичайної терапії амфотерицином В або при непереносимості останнього.

Протипоказання.

Індивідуальна підвищена чутливість до амфотерицину В або до будь-якого з компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Одночасне застосування з нефротоксичними препаратами може посилювати токсичний вплив на нирки. Амфотерицин В потенційно нефротоксичний, тому особливо уважно слід контролювати функцію нирок у пацієнтів.

Одночасне застосування з антинеопластичними засобами може посилювати токсичний вплив на нирки, бронхоспазм та артеріальну гіпотензію, тому їх слід застосовувати з обережністю.

Одночасне застосування із кортикостероїдами та кортикотропіном може посилювати гіпокаліємію, яка, у свою чергу, може призвести до серцевої дисфункції. При одночасному застосуванні необхідно контролювати рівні електролітів та функцію серця.

Одночасне застосування із серцевими глікозидами може посилювати токсичність глікозидів. При одночасному застосуванні необхідно контролювати рівень калію.

Одночасне застосування із флуцитозином може збільшувати його токсичність.

Дослідження комбінованої дії Амфотерицину В з імідазолами *in vitro* та на тваринах показали, що імідазоли можуть посилити стійкість грибків до амфотерицину В. Комбіновану терапію слід застосовувати обережно, особливо хворим із порушеним імунітетом.

У хворих, які одержують амфотерицин В під час трансфузій лейкоцитів або після них, спостерігалися гострі реакції з боку легенів.

Гіпокаліємія, спричинена амфотерицином В, може посилити курареподібний ефект м'язових релаксантів (наприклад тубу курарину). Слід контролювати рівень калію у сироватці крові та своєчасно коректувати його дефіцит.

У дослідженнях на тваринах при одночасному застосуванні Амфоліпу із зидовудином спостерігалися мієлотоксичність і нефротоксичність. Якщо супутнє лікування зидовудином потрібно, роботу нирок та гематологічні функції слід ретельно контролювати.

Дані щодо взаємодії у пацієнтів, які отримували амфотерицин В одночасно з високою дозою циклоспорину, свідчать про збільшення сироваткового креатиніну, спричинене одночасним введенням цих двох препаратів.

Особливості застосування.

Як і при застосуванні інших препаратів афотерицину В, при введенні Амфоліпу наготові має бути реанімаційне обладнання для підтримки серцевої діяльності та дихання у зв'язку з можливістю виникнення анафілактичних реакцій.

Застосування пацієнтам літнього віку

У пацієнтів літнього віку системні грибкові інфекції успішно лікували Амфоліпом у дозах, які відповідають рекомендованим дозам для дорослих у перерахуванні на масу тіла.

Застосування пацієнтам із серцевою недостатністю

Пацієнтам із серцево-судинними захворюваннями препарат слід вводити у вигляді емульсії концентрації 2 мг/мл після розведення 5 % розчином глюкози для ін'єкцій.

Застосування пацієнтам із нейтропенією

Амфоліп успішно застосовували для лікування системних грибкових інфекцій пацієнтам із тяжкою нейтропенією (внаслідок злоякісної хвороби крові, застосування цитотоксичних або імунодепресивних препаратів).

Системні грибкові інфекції

Амфоліп не слід застосовувати для лікування загальних або поверхневих мікозів, які визначаються винятково за допомогою позитивних шкірних проб або серологічних методів та не мають клінічних проявів.

Захворювання нирок

Оскільки амфотерицин В є потенційно нефротоксичним препаратом, перед початком та під час лікування слід проводити контроль функції нирок. Це особливо важливо для пацієнтів із захворюваннями нирок або із наявністю в анамнезі ниркової недостатності, а також для

пацієнтів, які отримують нефротоксичні лікарські засоби. Пацієнтам, які перебувають на діалізі, Амфоліп слід вводити лише після завершення діалізу. Регулярно до та під час лікування слід проводити лабораторну оцінку рівнів електролітів у сироватці крові, зокрема калію. Повідомлялося про випадки гіперкаліємії (часом це призводило до серцевих аритмій та зупинки серця), зокрема у пацієнтів із нирковою недостатністю або після призначення калію пацієнтам із наявною раніше гіпокаліємією.

Захворювання печінки

Амфоліп успішно застосовували для лікування пацієнтів із супутніми інфекційними ураженнями печінки, реакцією «трансплантат проти хазяїна», іншими захворюваннями печінки або порушеннями внаслідок введення гепатотоксичних препаратів. Підвищення рівня білірубину, лужної фосфатази або трансаміназ у сироватці крові, крім Амфоліпу, можуть спричинити інші фактори, зокрема - інфекції, переїдання, супутнє застосування гепатотоксичних препаратів, реакція «трансплантат проти хазяїна».

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Амфотерицин В в окремих випадках застосовували для лікування системних грибкових інфекцій у вагітних без видимого впливу на плід. У дослідженнях токсичного впливу амфотерицину В на репродуктивну функцію у тварин не було виявлено жодних ознак ембріотоксичності, фетотоксичності або тератогенності. Проте безпека застосування Амфоліпу у період вагітності або годування груддю у клінічних дослідженнях не встановлена. У період вагітності препарат слід застосовувати з обережністю і тільки у випадках, коли потенційні переваги для матері перевищують можливий ризик для плода. Невідомо, чи проникає амфотерицин В у грудне молоко, тому годування груддю слід припинити на період лікування препаратом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Деякі з побічних реакцій з боку нервової системи та органів зору можуть впливати на швидкість реакції при керуванні-автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Амфоліп - стерильна суспензія, вільна від пірогенних агентів, призначена для розведення та введення винятково шляхом внутрішньовенних інфузій.

Дорослим: для лікування тяжких системних інфекцій, як правило, рекомендується введення дози 5 мг/кг на добу протягом не менше 14 днів. Амфоліп слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 2,5 мг/кг/годину. Початкову пробну дозу 1 мг слід ввести шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 15 хвилин.

Амфоліп необхідно розводити 5 % розчином глюкози для ін'єкцій до концентрації 1 мг/мл.

Дітям: препарат слід вводити у вигляді емульсії в концентрації 2 мг/мл після розведення 5 % розчином глюкози для ін'єкцій. При введенні Амфоліпу слід визначати рівень креатинину в сироватці крові для моніторингу ренальної токсичності. Корекцію дозування слід проводити лише після визначення індивідуальних особливостей клінічного стану пацієнта. Максимальна добова доза - 5 мг/кг. Без суттєвих ознак токсичності Амфоліп вводили протягом 11 місяців, при цьому сумарна курсова доза препарату становила 56,6 г.

Дітям віком від 5 місяців Амфоліп призначають внутрішньовенно. Дозування відповідає рекомендованим дозам для дорослих у перерахуванні на 1 кг маси тіла. Максимальна добова доза - 5 мг/кг.

Приготування інфузійної емульсії

Обережно збовтати флакон та відібрати необхідну дозу амфотерицину В з флакона в один або більше шприців відповідної ємкості (20 мл або менше) з використанням голки 18 розміру. Витягнути голку з кожного шприца, наповненого Амфоліпом, та замінити її на голку з фільтром 5 мкм, що додається в упаковку до кожного флакона. Помістити голку з фільтром, приєднану до шприца, в контейнер для внутрішньовенних інфузійних розчинів, що містить 5 % розчин глюкози для ін'єкцій, та видавити вміст шприца в контейнер. Збовтувати контейнер,

поки його вміст повністю не стане однорідним. Не застосовувати інфузійну емульсію при наявності будь-яких домішок.

Інфузійний розчин краще за все вводити за допомогою інфузійного насоса. При роботі з Амфоліпом слід ретельно дотримуватися асептичних умов, оскільки препарат не містить консервантів та бактеріостатичних агентів. Флакони з Амфоліпом призначені для одноразового використання. Препарат з незвичним матеріалом слід відбракувати. Не рекомендується зберігати розчинену інфузійну емульсію Амфоліпу.

Не використовувати вбудований мікробний фільтр.

При введенні емульсії Амфоліпу (1 мг/мл) кожні 2 години перемішувати вміст контейнера шляхом обережного його збовтування.

Діти. Дітям Амфоліп призначають внутрішньовенно віком від 5 місяців до 18 років.

Передозування.

Повідомлень про серйозні побічні реакції (зупинка серця або дихання) унаслідок передозування амфотерицину В не надходило.

У разі підозри щодо передозування слід припинити введення препарату, уважно обстежити пацієнта та, при необхідності, провести симптоматичну підтримуючу терапію. Гемодіаліз неефективний.

Побічні реакції.

При застосуванні Амфоліпу можуть виникнути такі побічні реакції.

Загальні порушення: гарячка (іноді супроводжується сильним ознобом, зазвичай протягом 15-20 хвилин від початку вливання); нездужання, зменшення маси тіла, глухота, припливи, грипоподібні симптоми, мукозити.

З боку шлунково-кишкового тракту: анорексія, нудота, блювання, діарея, диспепсія, епігастральний біль спазматичного характеру, відхилення показників функціональних печінкових тестів від норми, жовтяниця, гепатит, холангіт, холецистит, гепатомегалія, гостра печінкова недостатність, геморагічний гастроентерит, мелена, запор, геморої, шлунково-кишкова кровотеча, ректальні розлади, сухість у роті, стоматит, виразковий стоматит, мукозити, метеоризм, холестаза.

З боку системи крові: нормохромна анемія, нормоцитарна анемія, агранулоцитоз, порушення згортання крові, тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія, лейкоцитоз, гіпер/гіпомагніємія, гіперглікемія, гіпер/гіпонатріємія, гіпер/гіпофосфастемія, збільшення рівня амілази крові, гіперволемія, гіпокальціємія, гіперхлоремія, гіпопротеїнемія, респіраторний алкалоз, розлади коагуляції, збільшення рівня протромбіну, гіпербілірубінемія, збільшення екскреції сечової кислоти, гіпоксія, підвищення показників АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, ЛДГ.

Місцеві порушення: біль у місці ін'єкції при наявності чи відсутності флебіту або тромбофлебіту.

З боку кістково-м'язової системи: генералізований біль, включаючи біль у м'язах і суглобах, рабдоміоліз, міастенія.

З боку нервової системи: головний біль, судоми, втрата слуху, тиніт, транзиторні явища шуму у вухах, периферична нейропатія, минуле запаморочення, диплопія, гострі церебральні судинні розлади, енцефалопатія, екстрапірамідні розлади та інші неврологічні симптоми, депресія, лейкоенцефалопатія, галюцинації, парестезії, сонливість, епілепсія, тремор, вертиго, безсоння.

З боку сечостатевої системи: вагінальна кровотеча, геморагічний цистит, гематурія, зниження та порушення функції нирок, включаючи азотемію, підвищення креатиніну сироватки крові, гіпокаліємію, гіпостенурію, ацидоз, зумовлений функцією ниркових каналців, нефрокальциноз, гостра ниркова недостатність, анурія, олігурія, імпотенція. Ці симптоми, як правило, стають менш вираженими при перериванні лікування. Однак часто розвиваються порушення, особливо у хворих, які одержують високі загальні дози (понад 5 г) амфотерицину В. При одночасному лікуванні діуретиками може підвищуватися імовірність

розвитку порушення функції нирок, а поповнення іонами натрію може знижувати явища нефротоксичності.

Порушення обміну речовин: часто — гіперкаліємія.

З боку імунної системи: анафілактоїдні та інші алергічні реакції у вигляді висипань, зокрема плямисто-пухирчастого характеру, свербіж, еритема, ексфолюативний дерматит.

З боку серцево-судинної системи: зупинка серця, аритмії, включаючи фібриляцію шлуночків, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія/гіпотензія, шок, інфаркт міокарда, біль у грудях, тахікардія, кардіомегалія, емболія легеневої артерії.

З боку дихальної системи: задишка, бронхоспазм, свистяче дихання, шок, кровохаркання, тахіпноє, набряк легенів некардіогенного походження, пневмоніт, пов'язаний з гіперчутливістю, ателектази, гіпервентиляція, гіпоксія, дихальна недостатність, бронхіальна астма, гикавка, фарингіт, плеврит, сухість у носі, риніт, синусит, носова кровотеча.

З боку шкіри: генералізований набряк, виразки шкіри, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса-Джонсона, алопеція, сухість шкіри, везикулобульозні висипання, пурпура, порушення пігментації шкіри, екхімози, петехії.

З боку органів зору: кон'юнктивіт, сухість в очах, порушення гостроти зору або диплопія.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в захищеному від світла місці при температурі 2-8 °С. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Несумісність. Не розчиняти препарат 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій та не змішувати з іншими препаратами або електролітами.

Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одній ємкості.

Упаковка.

По 2 мл, 10 мл або 20 мл суспензії у скляному флаконі. По 1 флакону вкладеному у блістер.

По 1 блістеру разом з голкою-фільтром у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

БХАРАТ СІРАМС ЕНД ВАКЦИНС ЛІМІТЕД, Індія

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

ПЛОТ NO: К-27, ЧАСТИНИ К-27 ТА К-27/1, АНАНД НАГАР, СЕЛО ДЖАМБІВІЛІ,
ЕДІШИНАЛ МІДС., АМБЕРНАТ (I) – 421506

Талука: МІСТО АМБАРНАТ, Район: ТХАНЕ - ЗОНА 6, Індія.