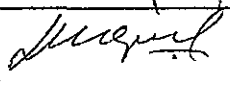


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-5712/25.02.02	
622/11.06.2002	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amphotericin B for injection
Амфотерицин В за инжекции

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Амфотерицин В 50 мг прах за инжекции
Всеки флакон съдържа 50 mg amphotericin B.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стерилен прах за интравенозна инфузия

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

Амфотерицин В за инжекции е показан за лечение на пациенти с прогресиращи, потенциално животозаплашващи микотични инфекции. Това мощно лекарство не трябва да се използва за лечение на неинвазивни микотични инфекции.

Амфотерицин В за инжекции е специално предназначен за лечение на потенциално животозаплашващи микотични инфекции, причинени от чувствителни видове от рода: *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, представители на мукормикози, включващи чувствителни видове от рода *Absidia*, *Mucor* и *Rhizopus* и чувствителни видове от *Conidiobolus*, *Basidiobolus* и *Sporothrix*.

Амфотерицин В за инжекции може да бъде от полза за лечение на американската кожно-лигавична лайшманиоза, но той не е средство на първи избор.

Амфотерицин В за инжекции може да се прилага при имунокомпрометирани пациенти с персистиращ фебрилитет, при които съответната антибактериална терапия не е дала необходимия отговор.

4.2. Дозировка и начин на употреба



Амфотерицин В за инжекции трябва да се прилага чрез *бавна* интравенозна инфузия. Интравенозната инфузия трябва да се прилага за период от около 2 до 6 часа, като се спазват обичайните предпазни мерки при интравенозно лечение. Препоръчаната концентрация за интравенозна инфузия е 0.1 мг/мл (1 мг/10 мл).

Тъй като поносимостта на пациентите варира значително, дозата на амфотерицин В трябва да се индивидуализира и да се пригоди според специфичните нужди на болния (напр. място и интензитет на инфекцията, етиологичен агент и др.). Лечението обикновено започва с дневна доза от 0.25 мг/кг телесно тегло, приложени за около 2 до 6 часа. Въпреки че не е доказано като надежден признак за непоносимост, може да се предпочете да се приложи интравенозно първоначална пробна доза (1 мг в 20 мл 5% разтвор на глюкоза) в продължение на 20 до 30 минути. Температурата, пулса, дишането и артериалното налягане на болния трябва да се отчитат на всеки 30 минути в продължение на 2 до 4 часа. Пациент с тежка и бързо прогресираща микотична инфекция, с добра кардио-пулмонарна функция, който понася пробната доза без тежка реакция, може да получи 0.3 мг/кг амфотерицин В венозно за период от 2 до 6 часа. По-малка втора доза, т.е. 5 до 10 мг, се препоръчва при пациенти с кардио-пулмонарно увреждане или с тежка реакция към пробната доза. Дозите може да се увеличават постепенно с 5 до 10 мг дневно до крайна дневна доза от 0.5 до 1 мг/кг.

Понастоящем няма достатъчно данни от контролирани клинични проучвания за определяне на необходимата обща дозировка и продължителност на лечението, необходими за ерадикация на специфичните микози (напр. мукормикоза). Оптималната доза не е известна. Общата дневна доза може да варира до 1 мг/кг дневно или до 1.5 мг/кг през ден при тежки инфекции, причинени от по-слабо чувствителни патогени.

ВНИМАНИЕ: При никакви обстоятелства не трябва да се надхвърля общата дневна доза от 1.5 мг/кг. Предозирането на Амфотерицин В може да доведе до кардио-респираторен арест (виж "Предозиране").

Кандидоза: При дисеминирани и/или дълбоко разположени инфекции, причинени от *Candida*, обичайните дози на Амфотерицин В варират от 0.4 до 0.6 мг/кг дневно в продължение на четири или повече седмици. Може да се наложи да се приложат дози до 1 мг/кг дневно в зависимост от тежестта на инфекцията. Лечението продължава до отчитане на видимо клинично подобрение, като може да се наложи прилагането на общи кумулативни дози до 2 до 4 г за възрастни. По-ниски дози (0.3 мг/кг дневно) може да се прилагат при специални обстоятелства, напр. кандидозен езофагит,



резистентен към локално лечение, или когато амфотерицин В се използва в комбинация с други антимикотични средства.

Криптококоза: Обикновено лечението на криптококоза с Амфотерицин В при не имуносупресирани пациенти може да изисква дози от 0.3 мг/кг дневно в продължение на около 4-6 седмици или докато се получат ежеседмични отрицателни култури в продължение на един месец. При пациенти с имуносупресия и/или болни с менингит амфотерицин В може да се дава в комбинация с други антимикотични продукти в продължение на 6 седмици. Може да се наложи повишаване на дозите на амфотерицин В при тежко болни пациенти или при пациенти, получаващи само амфотерицин В.

При пациенти с криптококов менингит и синдром на придобита имунна недостатъчност (СПИН) може да се наложи прилагането на повисоки дози (0.7 – 0.8 мг/кг дневно) и курсът на лечение да се удължи до 12 седмици. При пациенти със СПИН и отрицателни култури след стандартния курс на лечение може да се помисли за прилагане на хронична супресивна терапия, напр. 1 мг/кг седмично.

Кокцидиоидомикоза: При първична кокцидиоидомикоза, изискваща лечение, се дава Амфотерицин В в дози от 1 до максимум 1.5 мг/кг дневно до получаване на обща кумулативна доза от 0.5 до 2.5 г при възрастни в зависимост от тежестта и мястото на инфекцията. При кокцидиоиден менингит може да се наложи системно и интратекално приложение според описанието в стандартните справочници (напр. Stevens DA: Chapter 244, Principles and Practice of Infectious Diseases, 3rd Ed., Mandell, Douglas, Benett, Churchill Livingstone, New York, 1990).

Бластомикоза: При тежко болни пациенти с бластомикоза се препоръчва Амфотерицин В в дози от 0.3 до 1 мг/кг дневно до обща кумулативна доза от 1.5 до 2.5 г при възрастни.

Хистоплазмоза: При хронична белодробна или дисеминирана хистоплазмоза се препоръчват приблизителни дози от 0.5 до 1 мг/кг дневно до обща кумулативна доза от 2 до 2.5 г при възрастни.

Аспергилоза: Аспергилозата е била лекувана с Амфотерицин В интравенозно в продължение до 11 месеца. При възрастни с тежки инфекции (напр. пневмония или хематогенна микотична инфекция) може да са необходими дози от 0.5 до 1 мг/кг дневно или повече и кумулативни дози от 2 до 4 г.

Продължителността на лечение на дълбоко разположените микози може да бъде 6 до 12 седмици или повече.



Рино-церебрална мукормикоза: Това фулминантно заболяване обикновено възниква във връзка с диабетна кетоацидоза. За да бъде успешно лечението с амфотерицин В, задължително е бързото възстановяване на контрола на диабета. Тъй като рино-церебралната мукормикоза обикновено има бързо фатално развитие, терапевтичният подход задължително трябва да бъде по-агресивен отколкото при по-бавно протичащи микози и дозите на амфотерицин В обикновено варират от 0.7 до 15 мг/кг дневно.

Не са провеждани съответни контролирани проучвания относно безопасността и ефективността на продукта при деца. При лечение на системни микози при тази група пациенти не са наблюдавани необичайни нежелани лекарствени реакции. Терапията с Амфотерицин В трябва да започне с много ниски дози, които да се покачват внимателно. Целесъобразна е обща доза от 1-2 мг, по-малка от 0,25 мг/кг тегло. Тя може да се повишава бавно в случай , че не се появят тежки нежелани реакции при 0,25 мг/кг дневно.

4.3. Противопоказания

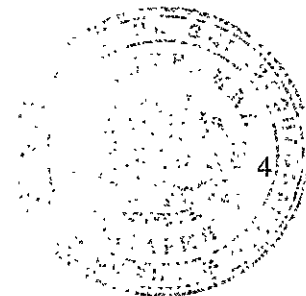
Този продукт е противопоказан при пациенти с изявена свръхчувствителност към амфотерицин В или към някоя друга съставка, освен ако лекарят не прецени, че състоянието, изискващо лечение, е животозаплашващо и може да се лекува единствено с амфотерицин В.

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Амфотерицин В трябва да се прилага само интравенозно, при строго клинично наблюдение от обучен медицински персонал. Той трябва да се запази за лечение на пациенти с прогресивни, потенциално животозаплашващи микотични инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми (виж "Показания").

Остри реакции, включващи тръпки, фебрилитет, анорексия, гадене, повръщане, главоболие, миалгия, артралгия и хипотония, са чести при интравенозно приложение на амфотерицин В.

Бързата интравенозна инфузия за по-малко от един час, особено при пациенти с бъбречна недостатъчност, е била свързана с хиперкалиемия и аритмии и поради това трябва да се избягва (виж "Дозировка и начин на употреба").



Съобщава се за левкоенцефалопатия след употреба на амфотерицин В при пациенти, подложени на облъчване на цялото тяло.

По време на лечение с амфотерицин В трябва често да се проследява бъбречната функция (виж "Нежелани ефекти"). Препоръчително е и редовно проследяване на чернодробната функция, серумните електролити (особено магнезий и калий) и кръвната картина. Последващите корекции на дозата трябва да се правят въз основа на резултатите от лабораторните изследвания.

Когато лечението се прекъсне за повече от седем дни, при подновяване терапията трябва да се започне с най-ниската доза, напр. 0.25 мг/кг телесно тегло, и да се увеличава постепенно според указанията в "Дозировка и начин на употреба"

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

При едновременно приложение следните лекарства могат да взаимодействат с амфотерицин В.

Други нефротоксични лекарства напр. цисплатин, пентамидин, аминогликозиди и циклоспорин може да засилят възможността за бъбречна токсичност и поради това трябва да се прилагат с голяма предпазливост.

Кортикостероиди и кортикотропин (ACTH) може да потенцират хипокалиемията, индуцирана от амфотерицин В.

Лекарства, чиито ефекти или токсичност може да се засилят при хипокалиемия – напр. дигиталисови гликозиди, миорелаксанти на скелетната мускулатура и антиаритмични средства.

Флуцитозин – едновременното приложение може да увеличи токсичността на флуцитозина, вероятно чрез увеличаване на клетъчното поемане и/или чрез увреждане на бъбречната му екскреция.

Преливане на левкоцити – въпреки че не са наблюдавани при всички изследвания, отбелязани са остри белодробни реакции при пациенти, на които е даван амфотерицин В по време или кратко време след преливане на левкоцити. Поради това препоръчително е тези инфузии да се отделят колкото е възможно повече във времето и да се проследява белодробната функция.

4.6. Бременност и кърмене



Репродуктивните проучвания върху животни не са показали увреждане на фетуса, дължащо се на Амфотерицин В за инжекции. Системни микотични инфекции при бременни жени са били успешно лекувани с Амфотерицин В за инжекции без видими ефекти върху плода, но броят на съобщените случаи е бил малък. Тъй като репродуктивните проучвания върху животни не винаги могат да предвидят отговора при човека, а адекватни и добре контролирани изследвания при бременни жени не са провеждани, това лекарство трябва да се прилага по време на бременност предпазливо и само ако потенциалната полза за майката надхвърля потенциалния риск за плода.

Кърмачки

Не е известно дали амфотерицин В се екскретира в млякото при човека. Освен това данните относно степента на пероралната абсорбция, ако въобще съществуват, са противоречиви. Тъй като много лекарства се екскретират с човешката кърма и като се има предвид потенциалната токсичност на амфотерицин В, разумно е да се посъветват кърмачките да преустановят кърменето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Въпреки че някои пациенти могат да понесат пълната венозна доза амфотерицин В без затруднения, повечето показват известна непоносимост, особено в началото на лечението. Поносимостта може да се подобри чрез прилагане на аспирин, други антипиретици (напр. ацетаминофен*), антихистамини или антиеметици. При някои пациенти е бил използван меперидин * (25 до 50 мг iv) за намаляване на продължителността или интензитета на тръпките или фебрилитета след лечение с амфотерицин В.

Интравенозното приложение на малки дози адренокортикостероиди непосредствено преди или по време на инфузията на амфотерицин В може да помогне за намаляване на фебрилните реакции. Дозировката и продължителността на такава кортикостероидна терапия трябва да бъдат най-малките възможни (виж "Взаимодействия с други лекарства").

Добавянето на хепарин (1000 единици на инфузия), редуването на мястото на инжектиране, употребата на педиатрични игли, предназначени за вени



на скалпа, и лечението през ден може да намалят честотата на тромбофлебит. Екстравазацията може да причини химическо дразнене.

Най-често наблюдаваните нежелани реакции са:

Общи (тялото като цяло): фебрилитет (понякога придружен с тръпки, появяващи се обикновено след 15 до 20 минути след започване на лечението); неразположение; загуба на телло.

Стомашно-чревни: анорексия; гадене; повръщане; диария; диспепсия; спастични епигастрални болки.

Хематологични: нормохромна, нормоцитна анемия.

Локални: болка на мястото на инжектиране с или без флебит или тромбофлебит.

Мускуло-скелетни: генерализирана болка, включително болки на мускулите и ставите.

Неврологични: главоболие.

Бъбречни: намалена бъбречна функция и нарушения на бъбречната функция, включващи: азотемия, повишен серумен креатинин, хипокалиемия, хипостенурия, бъбречна тубулна ацидоза и нефрокалциноза. Тези показатели обикновено се подобряват след прекратяване на лечението. Често обаче възникват някои постоянни увреждания, особено при пациенти, получаващи големи кумулативни количества (над 5 г) амфотерицин В. Едновременната терапия с диуретици може да бъде предпоставка за бъбречно увреждане, докато добавянето на натрий може да намали честотата на нефротоксичност.

Има съобщения и за следните нежелани реакции:

Общи (тялото като цяло): зачервяване на кожата, хипотермия.

Алергични: анафилактични или други алергични реакции.

Сърдечно-съдови: сърдечен арест; аритмии, включително камерно трептене; сърдечна недостатъчност; брадикардия, хипертония; хипотония; шок.

Дерматологични: обрив, особено макулопапуларен; сърбеж.



Стомашно-чревни: отклонения в чернодробните функционални проби; жълтеница; остра чернодробна недостатъчност; хеморагичен гастроентерит; мелена.

Хематологични: агранулоцитоза; коагулационни нарушения; тромбоцитопения; левкопения; еозинофилия; левкоцитоза.

Неврологични: конвулсии; загуба на слуха; шум в ушите; преходен световъртеж; размазано зрение или диплопия; периферна невропатия; енцефалопатия (виж "Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба"); други неврологични симптоми.

Белодробни: диспнея; бронхоспазъм; белодробен оток с некардиална етиология; пневмонит.

Бъбречни: хипомагнеземия; хиперкалиемия; остра бъбречна недостатъчност; анурия; олигурия.

Други: безвкусен диабет

4.9. Предозиране

Предозирането на Амфотерицин В може да доведе до кардио респираторен арест. Ако се подозира предозиране, трябва да се прекъсне лечението и да се проследява клиничното състояние на пациента (напр. кардио-респираторна, бъбречна и чернодробна функция, хематологичен статус, серумни електролити) и да се прилага поддържаща терапия при нужда. Амфотерицин В не се отстранява чрез хемодиализа. Преди да се поднови лечението, състоянието на пациента трябва да се стабилизира (включително коригиране на недостига на електролити и др.).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. Фармакодинамични свойства

Амфотерицин В показва висока *in vitro* активност срещу много видове гъбички. *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Candida species*, *Blastomyces dermatitidis*, *Rhodotorula*, *Crypto-coccus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Mucor mucedo* и *Aspergillus fumigatus* се инхибират *in vitro* при концентрации на амфотерицин В, вариращи от 0.03 до 1.0 мкг/мл.

5.2. Фармакокинетични свойства



При възрастни, на които са давани многократни дози от приблизително 0.5 мг/кг дневно се наблюдават средни максимални плазмени концентрации, вариращи от 0.5 до 2 мкг/мл. След бързо първоначално спадане плазмените концентрации достигат плато при около 0.5 мкг/мл. След начално време на полуелиминиране от плазмата от около 24 часа следва време на полуелиминиране от приблизително 15 дни. Данните за фармакокинетиката на амфотерицин В при кърмачета и деца са ограничени.

Циркулиращият в плазмата амфотерицин В е свързан във висока степен (90%) с плазмените протеини и се диализира слабо. Концентрации, приблизително равни на две трети от плазмените концентрации, са били намерени в течности от възпалена плевра, перитонеум, в синовиалната и вътреочната течност. Концентрациите в цереброспиналната течност рядко надхвърлят 2.5% от тези в плазмата или не се откриват въобще. Малко количество амфотерицин В прониква в стъкловидното тяло или в нормална амниотична течност. Въпреки че тъканното разпределение на амфотерицин В не е напълно известно, изглежда че черният дроб е основното място на депониране.

Амфотерицин В се екскретира много бавно през бъбреците, като 2% до 5% от приложената доза се екскретира в биологично активна форма. Лекарството може да се открие в урината три до четири седмици след преустановяване на лечението поради бавното му отделяне. Жлъчната екскреция може да представлява важен път на елиминиране. Не са известни подробности за други метаболитни пътища. Кръвните нива не се повлияват от бъбречно или чернодробно заболяване.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Канцерогенеза, мутагенеза и увреждане на фертилитета

Не са провеждани продължителни изследвания върху животни за оценка на канцерогенния потенциал. Няма и проучвания за определяне на мутагенността или влиянието на това лекарство върху фертилитета при мъжки или женски животни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните съставки

Sodium phosphate
Sodium desoxycholate



6.2. Физико-химични несъвместимости

Употребата на какъвто и да е разредител извън препоръчаните или наличие на бактериостатично средство (напр. бензилов алкохол) в разредителя може да доведе до преципитация на антибиотика.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност на продукта е 24 месеца при съхранение в хладилник и защитен от светлина.

6.4. Специални условия на съхранение

Преди приготвянето на разтвора Амфотерицин В трябва да се съхранява в хладилник (2 - 8°C), защитен от светлина. Концентратът (5 мг/мл амфотерицин В след прибавяне на 10 мл стерилна вода за инжекции USP) може да се съхранява защитен от светлина на стайна температура в продължение на 24 часа или в хладилник за една седмица с минимална загуба на активност и прозрачност. След това неизползваният материал трябва да се изхвърли. Разтворите, приготвени за интравенозна инфузия (0.1 мг/мл или по-малко амфотерицин В), трябва да се използват веднага след приготвянето им и не е необходимо да се пазят от светлина по време на приложението им.

6.5. Данни за опаковката

Произвежда се като единични флакони, съдържащи стерилна, непирогенна лиофилизирана уплътнена маса (която може да се разпраши частично), в която има 50 мг амфотерицин В и 41 мг натриев дезоксихолат с 20.2 мг натриев фосфат като буфер.

6.6. Препоръки при употреба

Приготвяне на разтворите

Приготвя се както следва: Първо се приготвя началният концентрат от 5 мг/мл амфотерицин В чрез бързо инжектиране на 10 мл стерилна вода за инжекции USP без бактериостатично средство директно в уплътнената лиофилизирана маса, като се използва стерилна игла (най-малко 20 gauge) и спринцовка. Флаконът се разклаща веднага докато колоидалният разтвор се избистри. Инфузионният разтвор се приготвя чрез вземане на достатъчно количество от концентрата и разреждането му с 5% декстроза за инжекции USP, така че крайната концентрация е 0.1 мг/мл амфотерицин В. Преди инжектирането трябва да се провери рН на декстрозния разтвор и



то трябва да бъде над 4.2. Търговският разтвор на декстрозата обикновено има рН над 4.2; ако то обаче е под 4.2, 1 или 2 мл буфер трябва да се прибави към декстрозния разтвор преди да се използва за разреждане на концентрирания разтвор на амфотерицин В. Препоръчителният буфер има следния състав:

Dibasic sodium phosphate (anhydrous)	1.59 g
Monobasic sodium phosphate (anhydrous)	0.96 g
Water for injection USP	q.s. to 100 ml

Буферът трябва да се стерилизира преди да се добави към декстрозния разтвор чрез филтруване през бактериален шихтов или мембранен филтър или в автоклав за 30 минути на 15 lb налягане (121°C).

ВНИМАНИЕ: При приготвяне на буфера и инфузията трябва да се спазва стриктно асептична техника, тъй като няма консерванти или бактериостатично средство в антибиотика или материалите, използвани при приготвянето му за употреба. Всеки достъп до флакона или разредителите трябва да се извършва със стерилна игла.

Да не се приготвя с физиологичен разтвор. Употребата на какъвто и да е разредител извън препоръчаните или наличие на бактериостатично средство (напр. бензилов алкохол) в разредителя може да доведе до преципитация на антибиотика. Да не се използва началният концентрат или инфузионният разтвор, ако има данни за преципитация или наличие на чужди частички в тях.

При интравенозна инфузия на амфотерицин В може да се използва "ин лайн" мембранен филтър; средният диаметър на порите на филтъра обаче не трябва да бъде под 1.0 микрон, за да се осигури преминаването на колоидалната дисперсия.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба.

8. регистрационен № в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ.

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на (частична) актуализация на текста.

Юни 1998 г.

