

АМФОТИН-ЛІП 50
Амфотерицин В - ліпідний комплекс для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення

№ UA/18342/01/01

від 25.09.2020

**Інформація про застосування лікарського засобу,
затверджена згідно з нормативними вимогами країни
Заявника/Виробника або країни, регуляторний орган
якої керується високими стандартами якості, що
відповідають стандартам, рекомендованим ВООЗ,**

засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника.

Заявник: ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД



Printing Done with Revised artwork
Printer Name: SAR Ent.
Date: 07 Oct., 2014
Product Code:- DDa-01-01

ЗГІДНО 3
ОРИГІНАЛОМ

Same as Amphotin LC

220 X 142

Renal Diseases: Amphotericin B is a potentially nephrotoxic drug therefore monitoring of renal function should be performed before initiating treatment in patients with preexisting renal disease and at least once weekly during therapy. AMPHOTIN-LC should be administered to patients undergoing renal dialysis only after the completion of dialysis. Serum potassium and magnesium levels should be monitored regularly.

Liver Disease: Patients with concurrent hepatic impairment due to infection, graft-versus-host disease, other liver disease or administration of hepatotoxic drugs have been successfully treated with AMPHOTIN-LC. In cases where serum bilirubin, alkaline phosphatase or serum transaminases increased, factors other than AMPHOTIN-LC were present and possibly accounted for the abnormalities. These factors included infection, hyperalimentation, concomitant hepatotoxic drugs and graft versus host disease.

Laboratory Tests: Serum creatinine should be monitored frequently during AMPHOTIN-LC therapy. It is also advisable to regularly monitor liver function, serum electrolytes (particularly magnesium and potassium), and complete blood counts.

Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility: No long-term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential of AMPHOTIN-LC. Studies demonstrated that AMPHOTIN-LC had no impact on fertility in male and female rats at doses up to 0.32 times the recommended human dose. There is no evidence that phospholipids, including DMPC and DMPG, are carcinogenic, mutagenic or teratogenic.

Teratogenic Effects, Pregnancy Category B: Reproductive studies in rats and rabbits at doses of AMPHOTIN-LC up to 0.64 times the human dose revealed no harm to the fetus. Well-controlled studies have not been conducted in pregnant women. AMPHOTIN-LC should be used during pregnancy only after taking into account the importance of the drug to the mother.

Nursing Mothers: It is not known whether AMPHOTIN-LC is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, and because of the potential for serious adverse reactions in breast fed infants from AMPHOTIN-LC, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

Pediatric Use: No serious unexpected adverse events have been reported.

Geriatric Use: No serious unexpected adverse events have been reported.

OVERDOSAGE
If an overdose is suspected, discontinue therapy, monitor the patient's clinical status, and administer supportive therapy as required. AMPHOTIN-LC is not hemodialyzable.

STORAGE
Store between 2°C to 8°C. Do not freeze. Protected from light.

PRESENTATION
AMPHOTIN-LC - 10 is available as 10mg in a 2ml vial packed in a carton with a 5 µm filter needle and a package insert.
AMPHOTIN-LC - 25 is available as 25mg in a 5ml vial packed in a carton with a 5 µm filter needle and a package insert.
AMPHOTIN-LC - 50 is available as 50mg in a 10ml vial packed in a carton with a 5 µm filter needle and a package insert.
AMPHOTIN-LC - 100 is available as 100mg in a 20ml vial packed in a carton with a 5 µm filter needle and a package insert.

Mfd. in India by :
UNITED BIOTECH (P) LIMITED
Bagbania, Badi-Nalagarh Road,
Distt. Solan (HP) - 174 101



DDa-01-01-001

For the use of a Registered Medical Practitioner or a Hospital or Laboratory only.



COMPOSITION

Each ml contains:
Amphotericin B USP 5mg
Sodium Chloride BP 9mg
Water for injections BP q.s.
Lipids:
Dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC)
Dimyristoylphosphatidylglycerol (DMPG) as sodium salt

DESCRIPTION

AMPHOTIN-LC is a sterile, pyrogen-free suspension for intravenous infusion. It is yellow and opaque in appearance with a pH of 5-7. It consists of amphotericin B complexed with two phospholipids in a 1:1 drug-to-lipid molar ratio. The two phospholipids are L-α-dimyristoylphosphatidylcholine (DMPC) and L-α-dimyristoylphosphatidylglycerol (DMPG). Amphotericin B is a polyene, antifungal antibiotic produced from a strain of *Streptomyces nodosus*. It has a molecular weight of 924.09 and a molecular formula of $C_{47}H_{77}NO_{17}$.

CLINICAL PHARMACOLOGY

Microbiology: AMPHOTIN-LC is active against *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *C. guilliermondii*, *C. stellatoidea*, and *C. tropicalis*, *Cryptococcus sp.*, *Coccidioides sp.*, *Histoplasma sp.*, and *Blastomyces sp.* Most strains are inhibited by Amphotericin B concentrations of 0.03-1.0 mg/ml. Amphotericin B has little or no activity against bacteria or viruses.

Mechanism of Action: The active component of AMPHOTIN-LC acts by binding to sterols in the cell membrane of susceptible fungi, with a resultant change in the permeability of the membrane. Mammalian cell membranes also contain sterols, and damage to human cells is believed to occur through the same mechanism of action.

Pharmacokinetics: The pharmacokinetic properties of AMPHOTIN-LC and conventional formulation of Amphotericin B containing desoxycholate are different. The pharmacokinetics of amphotericin B after the administration of AMPHOTIN-LC are non linear. Volume of distribution and clearance from blood increase with increasing dose of AMPHOTIN-LC resulting in less than proportional increases in blood concentrations of amphotericin B over a dose range of 0.6-5 mg/kg/day. The pharmacokinetics of amphotericin B in whole blood after the administration of AMPHOTIN-LC are:

PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF AMPHOTERICIN B IN WHOLE BLOOD IN PATIENTS ADMINISTERED MULTIPLE DOSES OF AMPHOTIN-LC		
Pharmacokinetic Parameter	AMPHOTIN-LC	
	5 mg/kg/day for 5-7 days	Mean ± SD
Peak Concentration (mg/mL)	1.7 ± 0.8 (n= 10)	
Concentration at End of Dosing Interval (mg/mL)	0.6 ± 0.3 (n= 10)	
Area Under Blood Concentration - Time Curve (AUC _{0-24h}) (µg*hr/mL)	14 ± 7 (n= 14)	



08

АМФОТИН-ЛІП 50
Амфотерицин В - ліпідний комплекс для ін'єкцій

До реєстраційного посвідчення

№ UA/18342/01/02

від 25.09.2020

**Переклад українською мовою, автентичність якого
підтверджена уповноваженою особою, інструкції про
застосування лікарського засобу, або інформації про
застосування лікарського засобу,**

засвідчений підписом уповноваженої особи, що виступає від імені
Заявника

Заявник: ЮНІТЕД БІОТЕЧ (П) ЛІМІТЕД



Для використання кваліфікованим онкологом чи в лабораторії чи в стаціонарі
Логотип виробника

Амфотерицин В ліпідний комплекс для ін'єкцій
АМФОТИН-ЛІП
(AMPHOTIN-LIP)

10 мг, 25 мг,
50 мг та 100 мг

МЕДИЧНІ ПРЕПАРАТИ ПО ВСЬОМУ СВІТУ
ЮНІТЕД БІОТЕЧ/UNITED BIOTECH
Невідкладна допомога за новим стандартом

Склад:

Кожен мл містить:
Амфотерицин В USP 5 мг
Натрію хлорид ВР 9 мг
Вода для ін'єкцій ВР в достатній кількості

Ліпіди:

Диміристилфосфатидилхолін (DMPC)
Диміристилфосфатидилгліцерол (DMPG у вигляді солі натрію)

ОПИС

АМФОТИН-Ліпідний Комплекс (AMPHOTIN-LC) - це стерильна суспензія вільна від пірогену для внутрішньовенної інфузії. Жовта та непрозора на вигляд, з рН 5-7. Складається з амфотерицину В у комплексі з двома фосfolіпідами у співвідношенні молів лікарського засобу до ліпідів 1:1. Два фосfolіпіди - це L-альфа-диміристилфосфатидилхолін (DMPC) та L-альфа-диміристилфосфатидилгліцерол (DMPG). Амфотерицин В - полієн, протигрибковий антибіотик, що виробляється зі штаму *Streptomyces nodosus*. Він має молекулярну масу 924,09 і молекулярну формулу $C_{47}H_{73}NO_{17}$.

КЛІНІЧНІ ТА ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Мікробіологічні властивості: АМФОТИН-Ліпідний Комплекс активний проти *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *C. guilliermondii*, *C. stellatoidea* та *C. tropicalis*, *Cryptococcus sp.*, *Coccidioidomyces sp.*, *Histoplasma sp.* та *Blastomyces sp.* Більшість штамів інгібуються концентрацією Амфотерицину В 0,03-1,0 мг/мл. Амфотерицин В має незначну або взагалі немає активності проти бактерій або вірусів.

Механізм дії: Активний компонент АМФОТИН-Ліпідний Комплекс діє, зв'язуючись зі стеролами в клітинній мембрані сприйнятливих грибів, в результаті чого змінюється проникність мембрани. Клітинні мембрани ссавців також містять стероли, і, як вважається, пошкодження клітин людини відбувається через той же механізм дії.

Фармакокінетика: Фармакокінетичні властивості АМФОТИН-Ліпідний Комплекс та звичайна рецептура Амфотерицину В, що містить дезоксихолат, є різними. Фармакокінетика Амфотерицину В після введення АМФОТИН-Ліпідний Комплекс нелінійна. Об'єм розподілу та кліренс в крові збільшуються зі збільшенням дози АМФОТИН-Ліпідний Комплекс що призводить до менш пропорційного збільшення концентрації Амфотерицину В в межах дози 0,6-5 мг/кг/добу. Фармакокінетика Амфотерицину В у крові після введення АМФОТИН-Ліпідний Комплекс:

ФАРМАКОКІНЕТИЧНІ ПАРАМЕТРИ АМФОТЕРИЦИНУ В КРОВІ У ХВОРИХ, ЯКІ ОТРИМАЛИ ДЕКІЛЬКА ДОЗ АМФОТИН-Ліпідний Комплекс	
Фармакокінетичний параметр	АМФОТИН- Ліпідний Комплекс
	5 мг/кг/добу протягом 5-7 днів
	Середнє значення $\pm$ SD
Максимальна концентрація (мг/мл)	$1,7 \pm 0,8$ (n = 10)
Концентрація в кінці інтервалу дозування (мг/мл)	$0,6 \pm 0,3$ (n = 10)
Площа під кривою «концентрація-час» (AUC _{0-24 год}) (мкг*год/мл)	14 ± 7 (n = 14)



Кліренс (мл/год * кг)	436 ± 188,5 (n = 14)
Очевидний об'єм розподілу (Vd _{area}) (л/кг)	131 ± 57,7 (n = 8)
Період напіввиведення (год)	173,4 ± 78 (n = 8)
Кількість, що виводиться з сечею, протягом 24 годин	
Після останньої дози (% від дози)	0,9 ± 0,4 (n = 8)

Великий об'єм розподілу та високий кліренс Амфотерицину В після введення АМФОТИН-Ліпідний Комплекс ймовірно, відображають поглинання тканинами. Тривалий період напіввиведення, ймовірно, відображає повільний перерозподіл в тканинах. Хоча Амфотерицин В виводиться повільно, після повторного дозування в крові спостерігається незначне накопичення. АUC Амфотерицину В збільшується приблизно на 34% з 1-го дня після прийому АМФОТИН-Ліпідний Комплекс 5 мг/кг/добу протягом 7 днів. Максимальний рівень Амфотерицину В в крові був нижчим після введення АМФОТИН-Ліпідний Комплекс, ніж після введення еквівалентної кількості звичайного Амфотерицину В. Прийом звичайного Амфотерицину В призводив до значно нижчих рівнів концентрації в тканинах, ніж дозування АМФОТИН-Ліпідний Комплекс.

Доклінічні дані щодо безпеки. Дослідження гострої токсичності у гризунів показали, що АМФОТИН-Ліпідний Комплекс у 10-20 разів менш токсичним, ніж звичайний Амфотерицин В. Багатодозові дослідження токсичності у собак тривалістю 2-4 тижні показали, що на основі мг/кг, АМФОТИН-Ліпідний Комплекс був у 8-10 разів менш нефротоксичним, ніж звичайний Амфотерицин В. Це зниження нефротоксичності було ймовірно наслідком зниження концентрації ліків у нирці.

ПОКАЗАННЯ

АМФОТИН-Ліпідний Комплекс застосовується для лікування інвазивних грибкових інфекцій у пацієнтів, які є нечутливими до або не переносять терапію звичайним Амфотерицином В.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

При важкій системній інфекції рекомендована добова доза становить 5,0 мг/кг маси тіла. АМФОТИН-Ліпідний Комплекс слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії зі швидкістю 2,5 мг/кг/год. Якщо час введення інфузії перевищує 2 години, слід перемішувати вміст, струшуючи інфузійний мішок кожні 2 години. Рішення про коригування дози слід приймати лише після врахування загального клінічного стану пацієнта. Під час прийому АМФОТИН-Ліпідний Комплекс слід вимірювати рівень креатиніну в сироватці крові для контролю ниркової токсичності. АМФОТИН-Ліпідний Комплекс застосовували протягом 11 місяців, а кумулятивні дози досягали 56,6 г без значної токсичності.

Приготування розчину для інфузій:

Необхідно обережно струсити флакон, доки на дні не залишиться жодного жовтого осаду. Зібрати відповідну дозу АМФОТИН-Ліпідний Комплекс з необхідної кількості флаконів, використовуючи голку з фільтром 5 мкм, що йде в комплекті до кожного флакона. Кожна голка з фільтром може використовуватися для фільтрації вмісту до чотирьох флаконів. Вставити голку з фільтром шприца в контейнер для внутрішньовенної інфузії, що містить 5% декстрозу для ін'єкції IP/USP, і видавити вміст шприца в контейнер. Кінцева концентрація інфузії повинна становити 1 мг/мл. Для пацієнтів-дітей та пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями препарат може бути розведений з 5% декстрозою для ін'єкції до кінцевої концентрації інфузії 2 мг/мл. Перед введенням слід струсити контейнер до повного перемішування вмісту. Не слід використовувати розчин після розведення з 5% декстрозою для ін'єкцій, якщо в розчині є сторонні частинки. Флакони призначені для одноразового використання. Невикористаний матеріал слід утилізувати. Слід суворо дотримуватись асептичних умов протягом розведення АМФОТИН-Ліпідний Комплекс, оскільки він не має бактеріостатичного агента або консерванту.

НЕ СЛІД РОЗВОДИТИ З СОЛЬОВИМИ РОЗЧИНАМИ АБО ЗМІШУВАТИ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ЧИ ЕЛЕКТРОЛІТАМИ, оскільки сумісність АМФОТИН-Ліпідний Комплекс з цими матеріалами не встановлена. Існуючу лінію для внутрішньовенного введення слід промити 5% декстрозою для ін'єкцій перед вливанням АМФОТИН-Ліпідний Комплекс, або використовувати окрему лінію для інфузій. НЕ СЛІД ВИКОРИСТОВУВАТИ ЛІНІЙНИЙ ФІЛЬТР. Розведений готовий до застосування розчин є стабільним протягом 48 годин при 2 ° до 8 ° С та ще 6 годин при кімнатній температурі. Що стосується застосування всіх препаратів Амфотерицину В, то засоби для серцево-легеневої реанімації повинні бути в доступі при призначенні АМФОТИН-Ліпідний Комплекс через можливе виникнення анафілактоїдних реакцій. Початкову тестову дозу 1,0 мг слід вводити внутрішньовенно протягом 15 хвилин.

