



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν  
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

Νικόλαος Ι. Αντωνάκος  
Παθολόγος – Ακαδημαϊκός Υπότροφος

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
Αθηνών - Ιατρική Σχολή



# ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

- ΠΟΛΥΕΝΙΑ
  - Νυστατίνη
  - Αμφοτερικίνη Β
- ΑΖΟΛΕΣ
- ΕΧΙΝΟΚΑΝΔΙΝΕΣ
- ΦΛΟΥΟΡΟΠΥΡΙΜΙΔΙΝΕΣ (5-FC)
- ΑΛΛΥΛΑΜΙΝΕΣ (Τερμπιναφίνη)
- ΔΙΑΦΟΡΑ (Γκριζεοφουλβίνη, κ.α.)



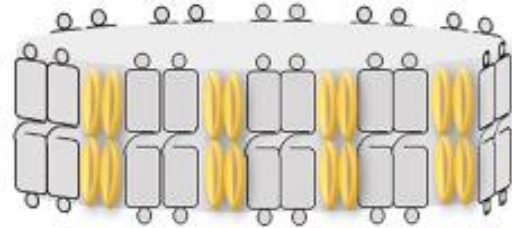




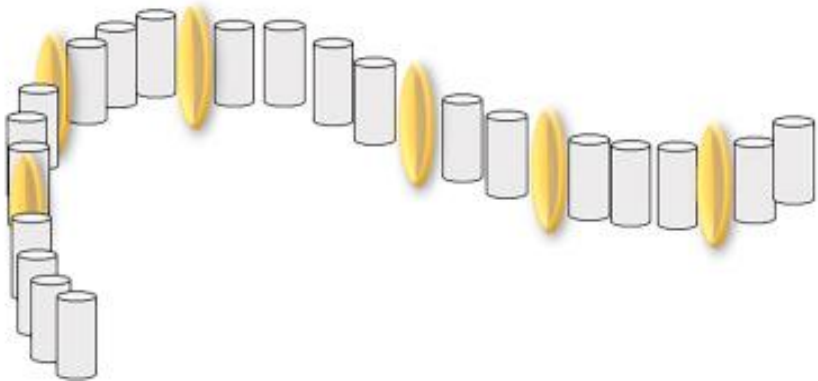
**Fungizone®**  
~ 35 nm



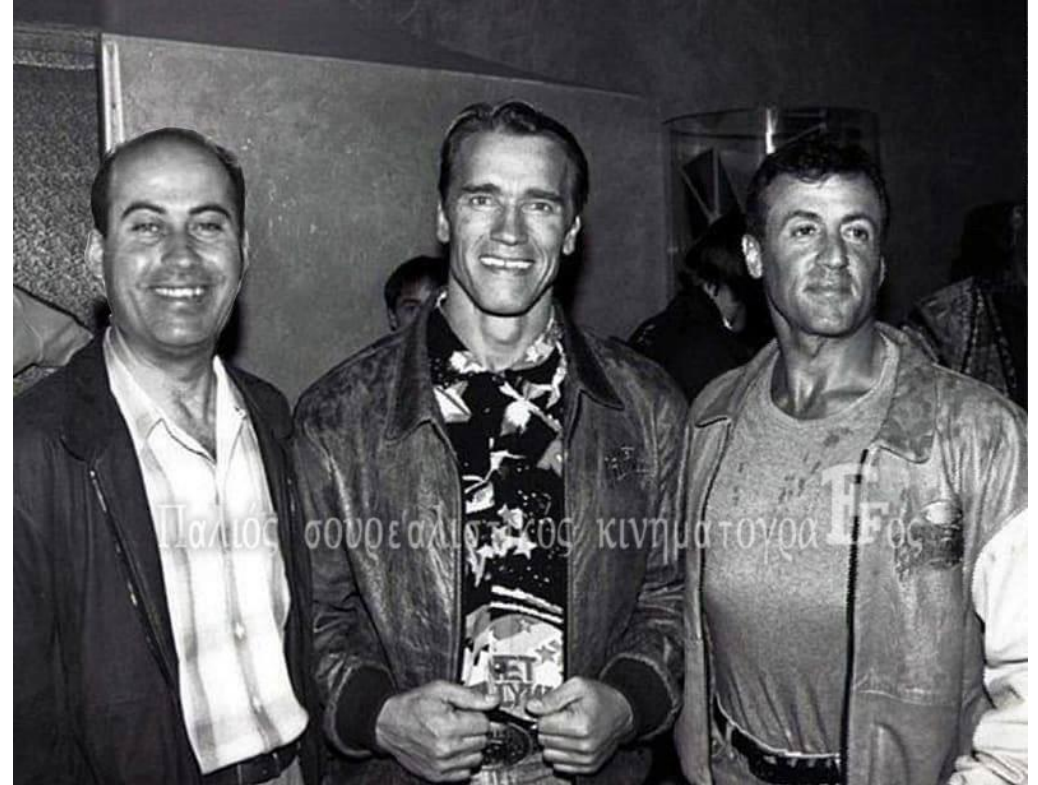
**Ambisome®**  
~ 60 - 80 nm

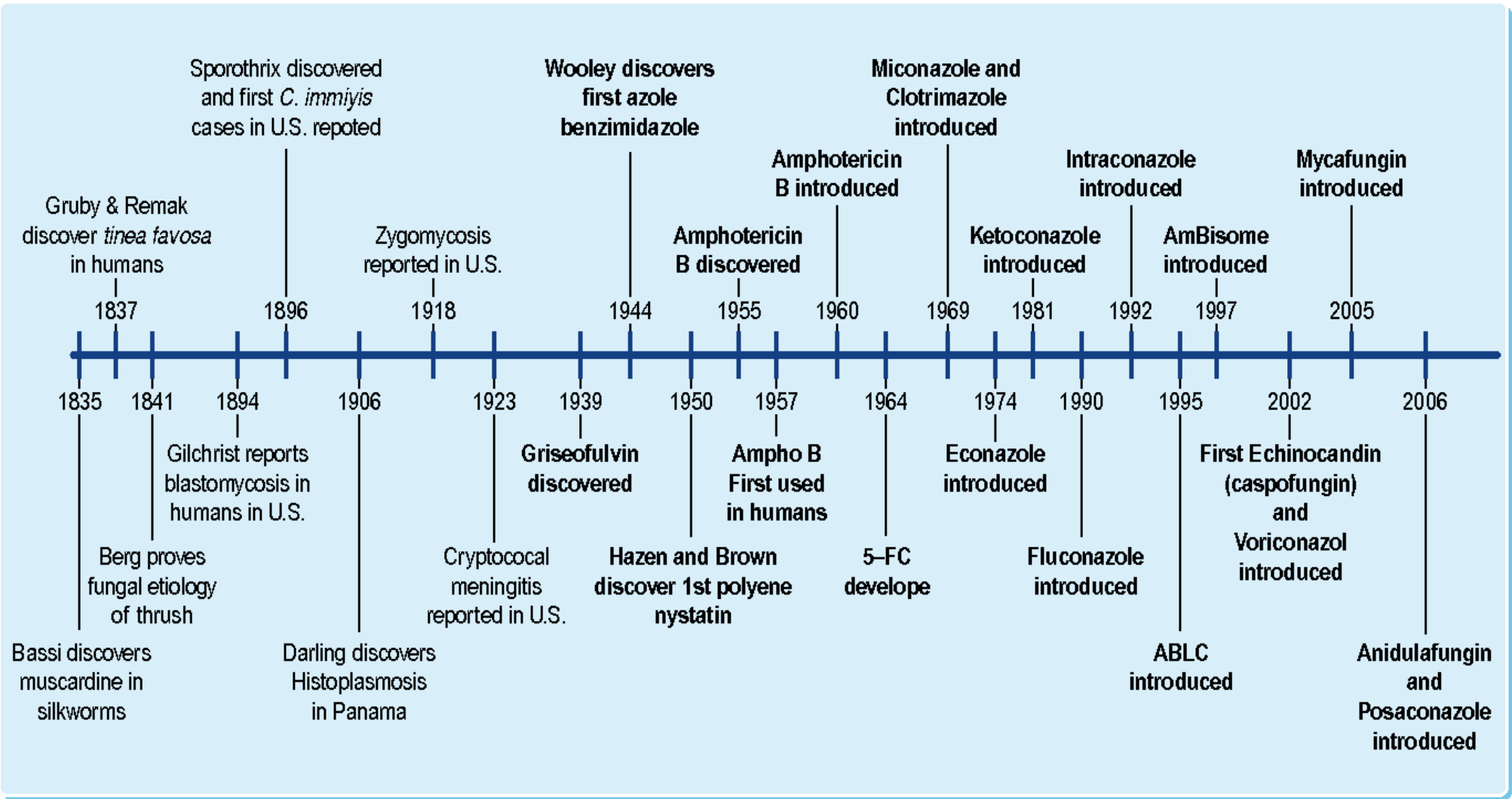


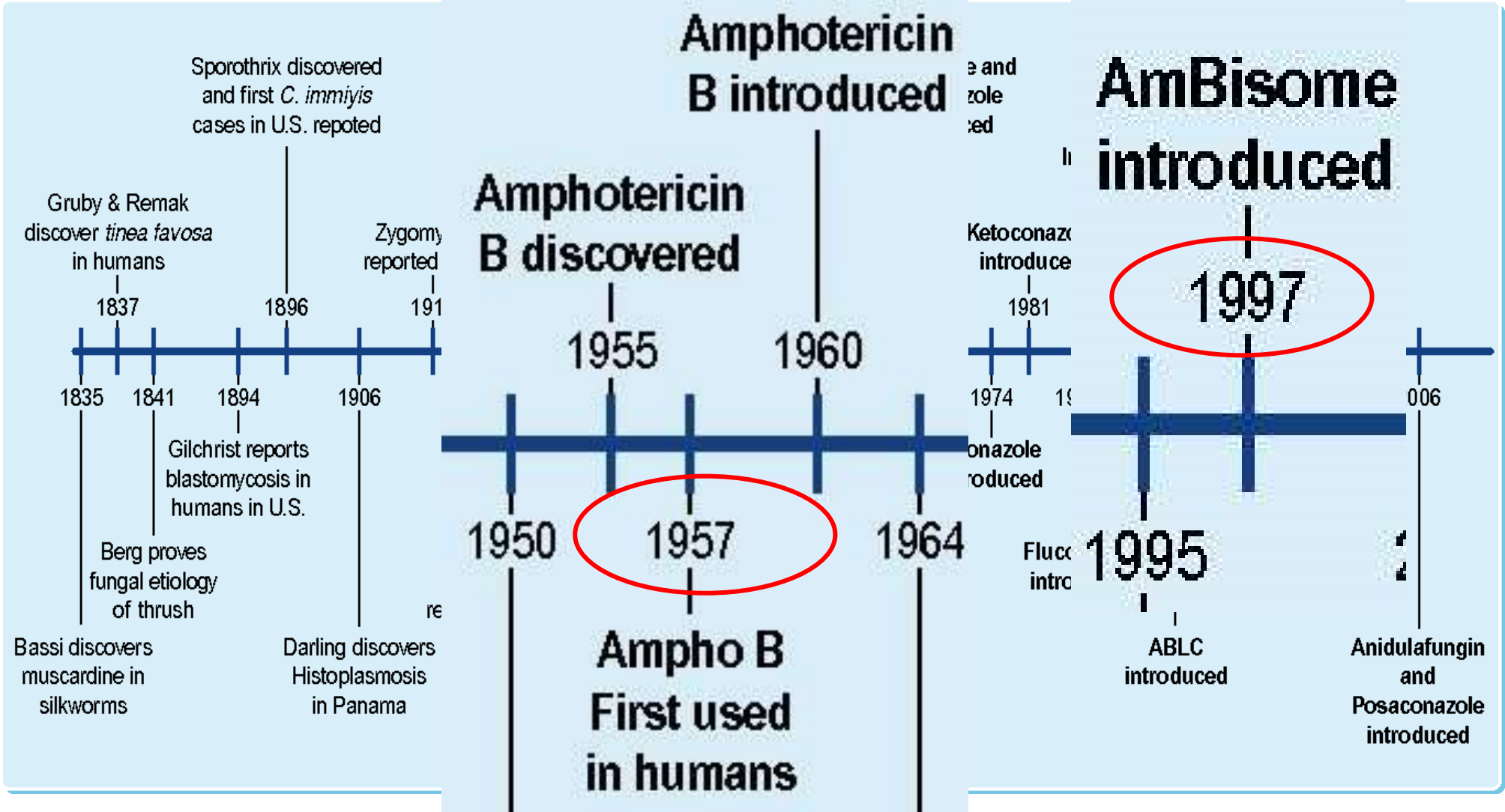
**Amphocil®**  
~ 110 - 140 nm



**Abelcet®**  
~ 1,6 - 11 μm





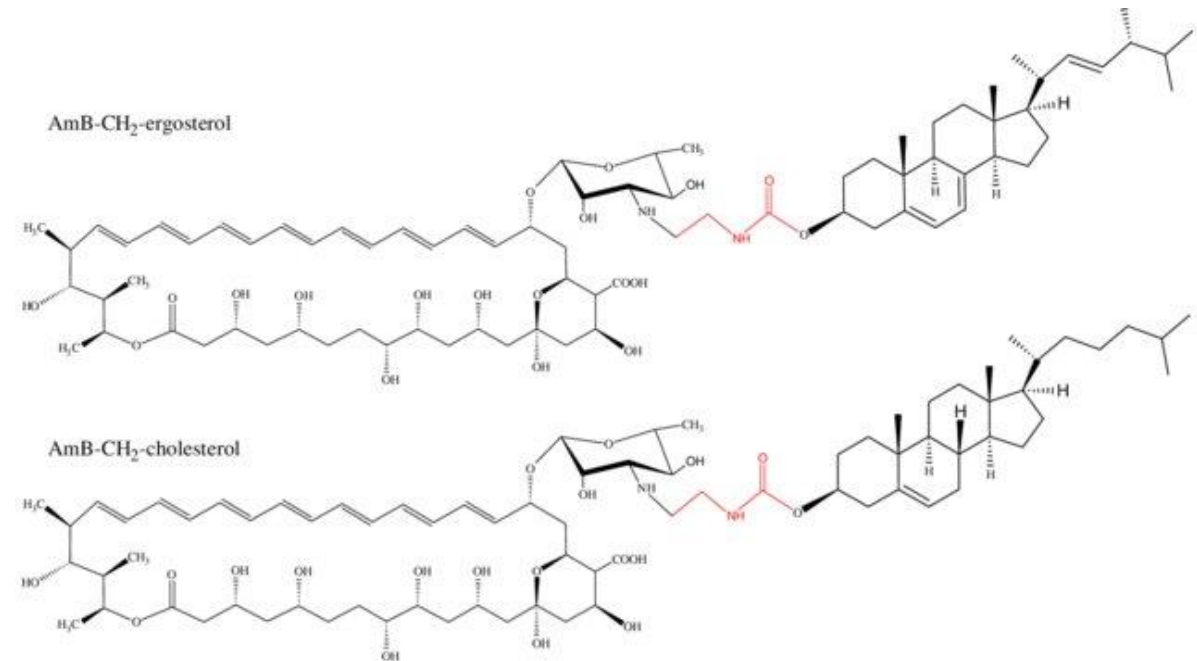
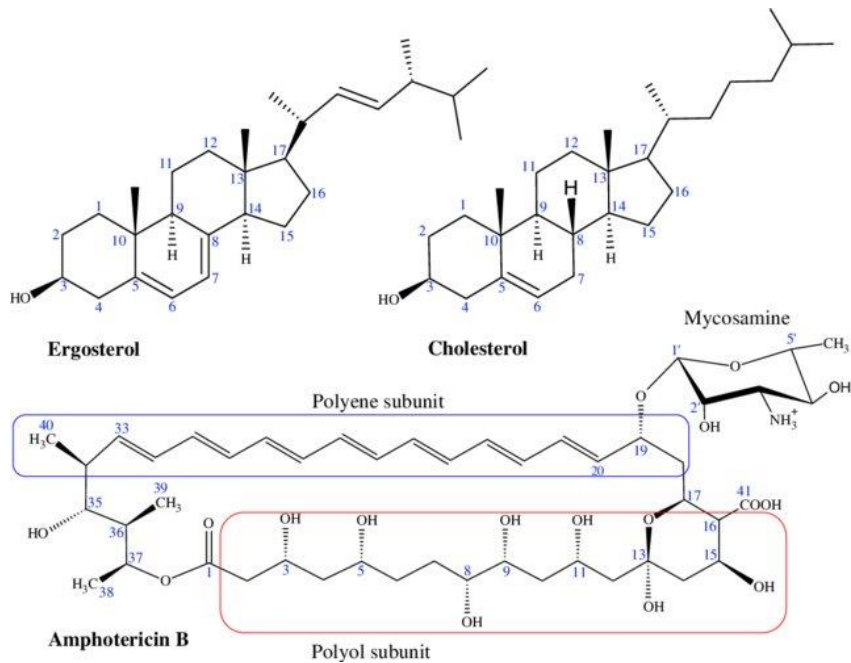




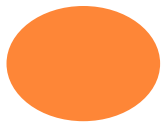


# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

ΕΡΓΟΣΤΕΡΟΛΗ:  
Μεγαλύτερη  
συνάφεια

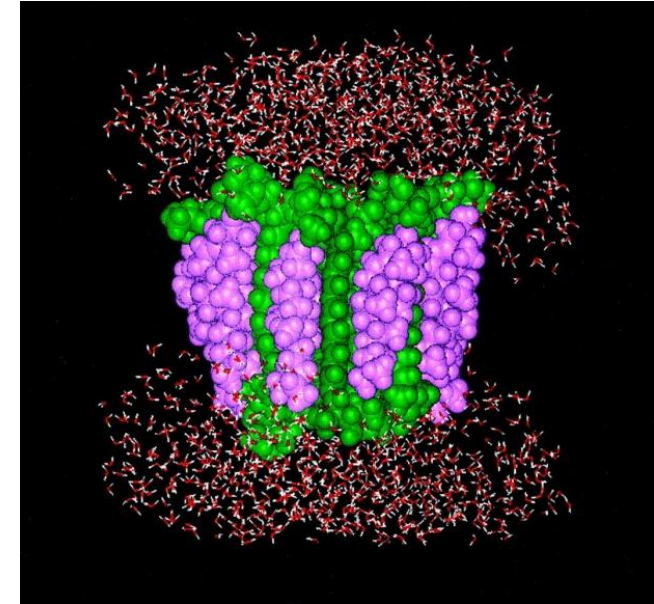
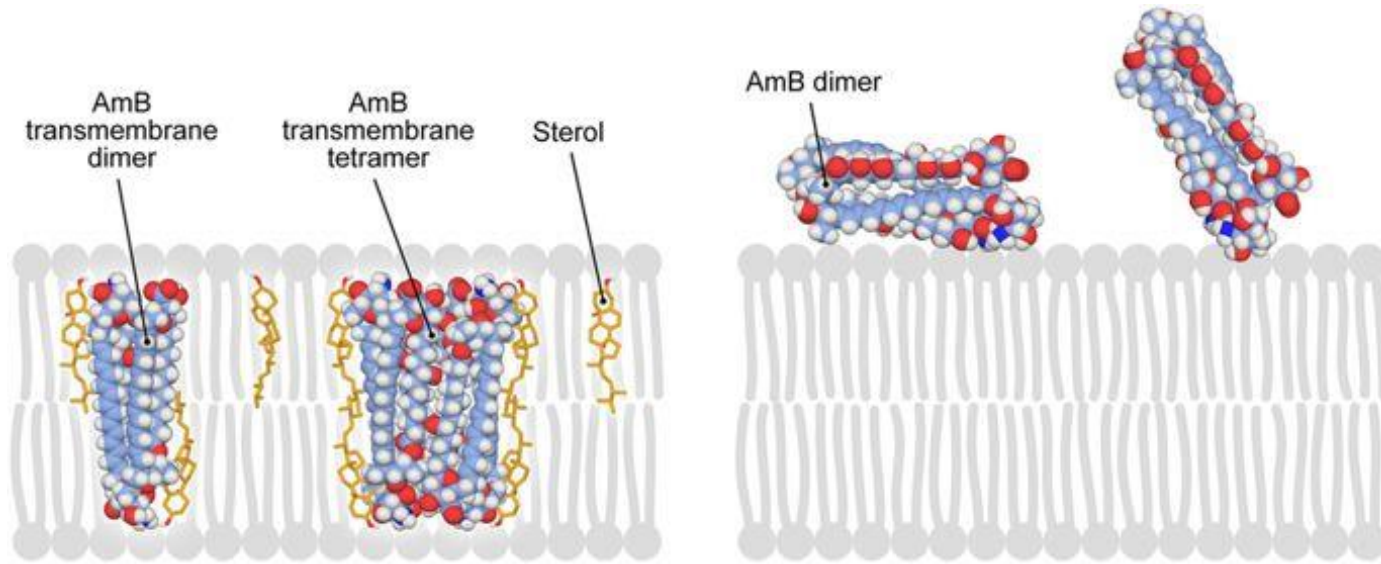


- Χημική σύνδεση με στερόλες
  - Εργοστερόλη (μυκητιακά κύτταρα)
  - Χοληστερόλη (οργανισμοί ζωϊκού βασιλείου)





# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β



- Σχηματισμός διμερών και τετραμερών αμφοτερικίνης
- Δημιουργία πόρων στη κυτταρική μεμβράνη
- Έξοδος ηλεκτρολυτών και μακρομορίων
- Ρήξη μεμβράνης, λύση μυκητιακού κυττάρου



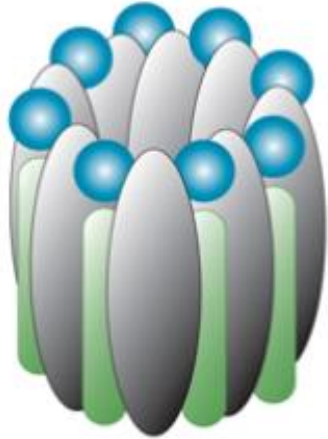




# Amphotericin B Mystery Solved

Decades-long question about Antifungal Agent's Mechanism is answered

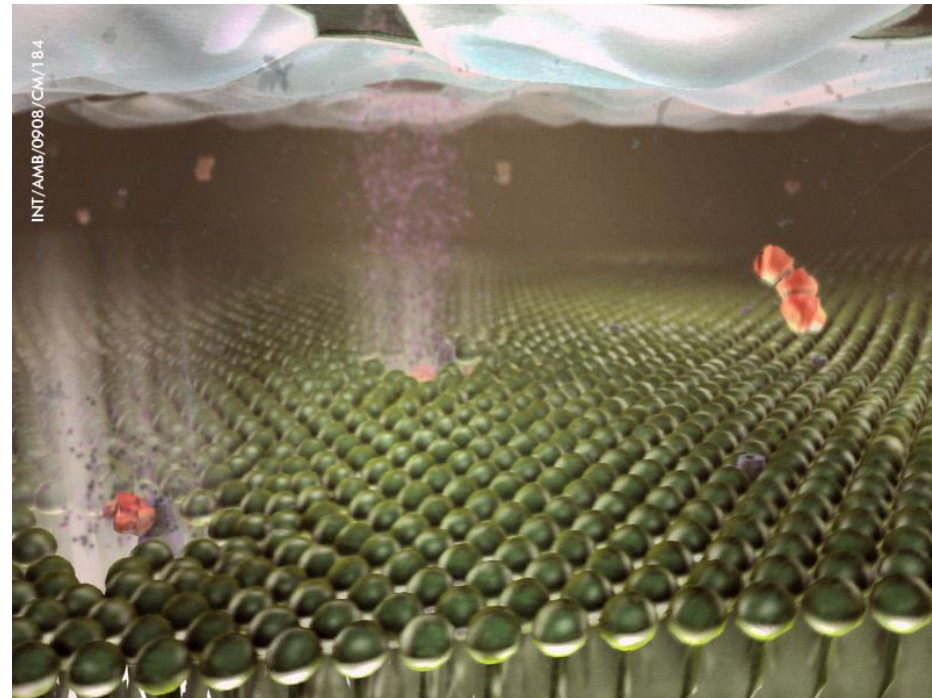
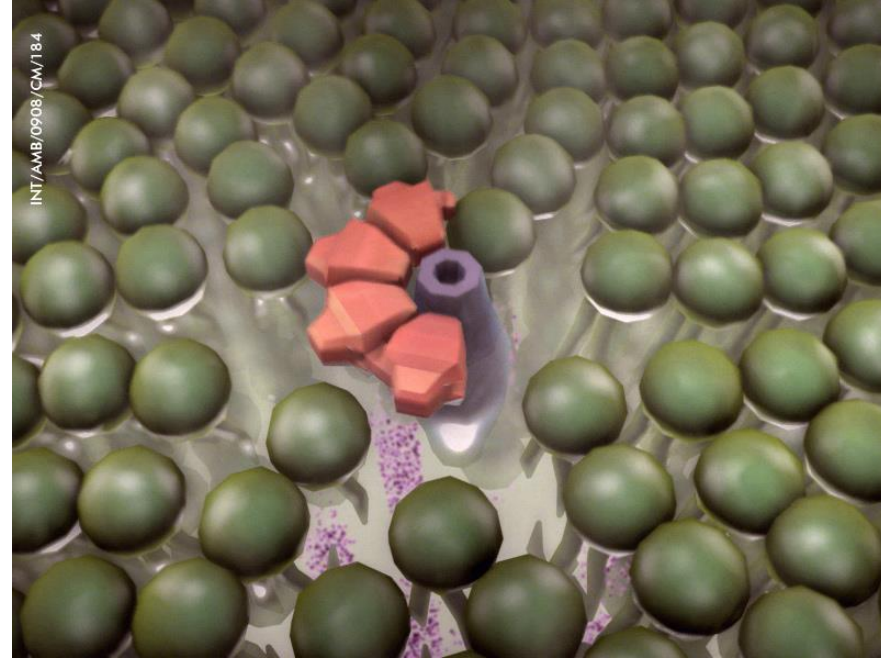
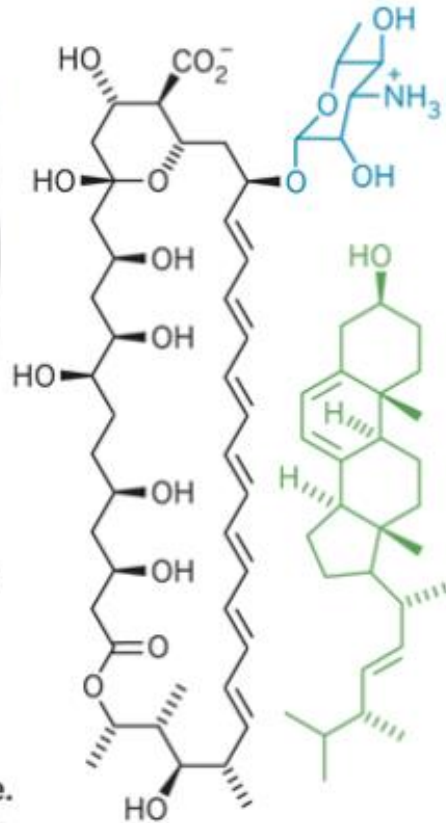
By *Stu Borman*



## DEATH RING

Computer modeling suggests a set of eight amphotericin B molecules forms an ion channel in a yeast cell membrane.

A binding interaction (right) between ergosterol (green) and the mycosamine group (blue) of amphotericin B enables the drug to form the channels, which kill the yeast.



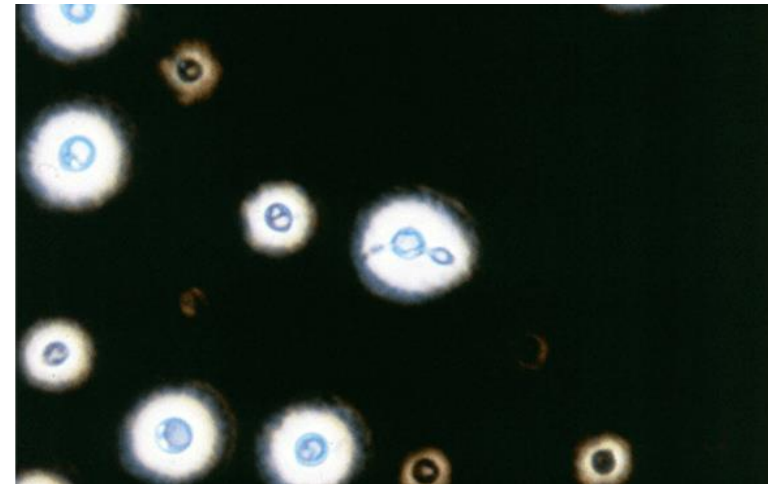


# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΟ ΦΑΣΜΑ

**ΕΥΡΥ!!!**

- Δράση κυρίως έναντι ζυμομυκήτων και δίμορφων μυκήτων
  - *Candida* spp
  - *Cryptococcus neoformans*
  - *Histoplasma capsulatum*
  - *Sporothrix schenckii*
  - *Blastomyces dermatitidis*







# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

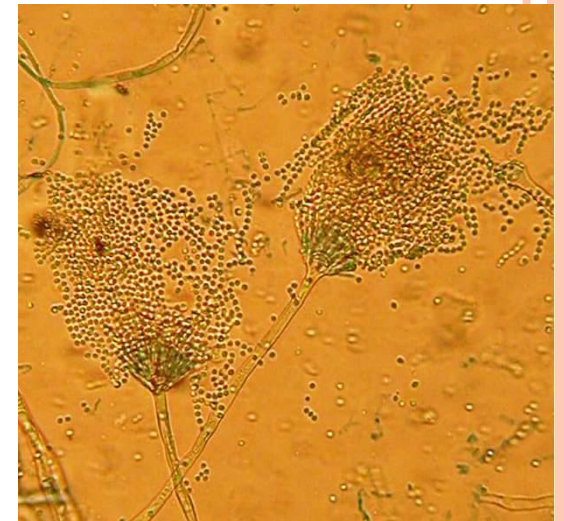
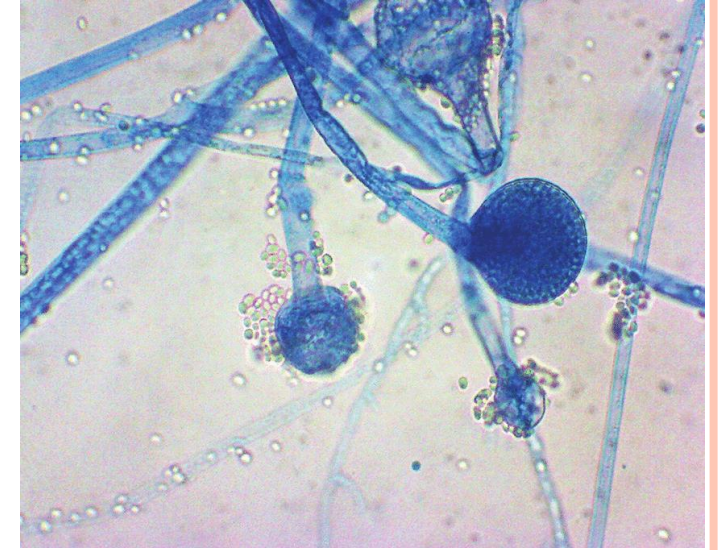
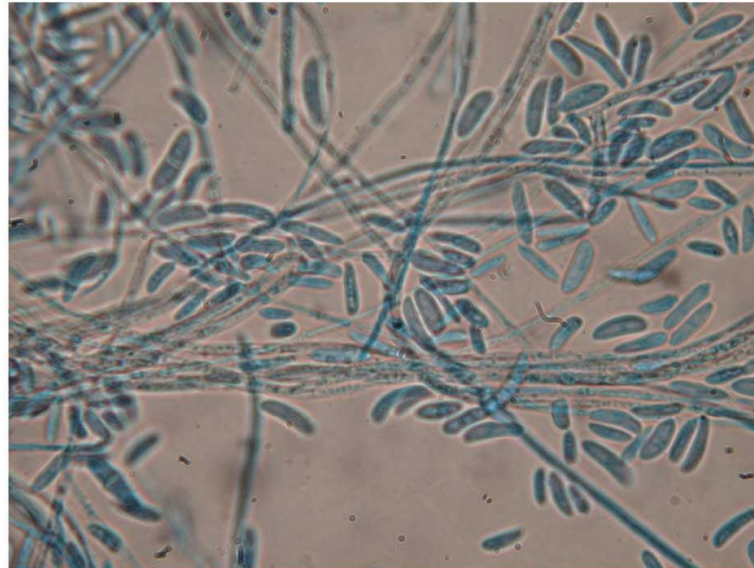
## ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΟ ΦΑΣΜΑ

### ΚΥΜΑΙΝΟΜΕΝΗ ΑΝΤΟΧΗ:

*Aspergillus spp*  
*Mucor spp*

### ○ Αντοχή συνήθης:

- *Fusarium spp*
- *Aspergillus terreus*
- *Aspergillus flavus*
- *Scedosporium prolificans*
- *Trichosporon spp*
- *Candida lusitaniae*





# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΝΤΟΧΗ

### ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Αλλαγή σύστασης στερολών
- Μεταλλάξεις ρυθμιστικών γονιδίων σύνθεσης εργοστερόλης (ERG6, ERG11)
- Αλλαγή αναλογίας στερολών-φωσφολιπιδίων μεμβράνης
- Δημιουργία biofilm (βιοϋμένιο)
- Αμυντικοί μηχανισμοί μύκητα έναντι οξειδωτικού stress





# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

### ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΙΣΧΥΡΗ ΣΥΝΔΕΣΗ ΜΕ ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ (95%)

- Πρωτεϊνοσύνδεση ↑ όσο συγκέντρωση στον ορό ↑
- Αργή κάθαρση,  $T_{1/2}$  10 ώρες-5 ημέρες (Μ.Ο. 24 ώρες), αντίστροφα ανάλογη ηλικίας
- Αποβολή από ούρα και κόπρανα (αμετάβλητη)
- Δεν επηρεάζεται από αιμοκάθαρση
- Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσεων επί νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας (ΕΚΤΟΣ ΑΝ ΣΧΕΤΙΖΕΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΙΔΙΑ ΤΗΝ ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ)
- Κατανομή κυρίως: ήπαρ, σπλήνας, μυελός οστών, νεφροί, πνεύμονες
- Χαμηλές συγκεντρώσεις σε υγρά διαμερίσματα







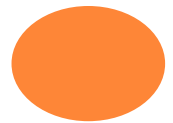
# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

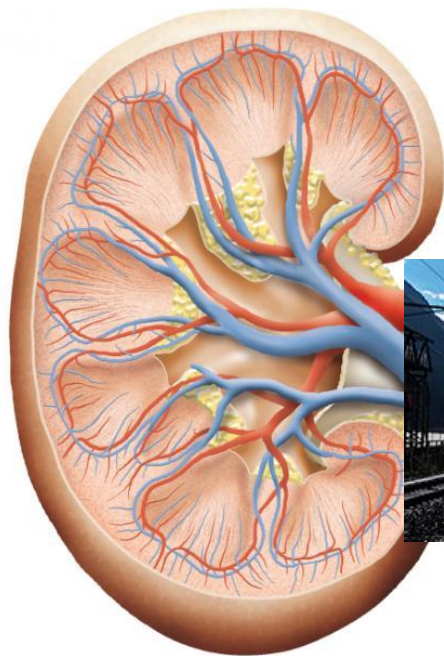
## ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

TABLE 1 Principle physicochemical and pharmacokinetic properties of antifungal drugs in humans that have a potential impact on plasma concentrations and tissue penetration

Compound	Mol wt <sup>a</sup> (particle size [μm])	Log D at pH 7.4	% Plasma protein binding	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-24</sub> (mg · h/liter)	V <sub>ss</sub> <sup>b</sup> (liters/kg)	References
Polyenes							
AmBd (conventional amphotericin B) <sup>e</sup>	924 (<0.04)	-2.8	95-99	10-24	1-30	0.5-5	17, 144, 231-233
ABLC (Abelcet) <sup>e</sup>	924 (1.6-11)	-2.8	95-99	24	9.5-14 ± 7	1.12-8.8	17, 144, 231, 232, 234
L-AMB (Ambisome) <sup>e</sup>	924 (0.08)	-2.8	95-99	6-23	131 ± 126	0.11-0.7	17, 144, 233

Compound	Eye			Skin			Vagina		Heart		Liver	Pancreas	Kidney	Bone		Prostate		Brain		Lung		Spleen	Muscle	Reference
	Aqueous	Vitreous	Cornea	Tissue	Interstitial fluid	Nail	Tissue	Fluid	Tissue	Pericardial fluid				Tissue	Synovial fluid	Tissue	Fluid	Tissue	CSF	Tissue	Alveolar cells			
AmBd	X	X	X						○	X	X	X	X	X				X	X	○	○	X	(37, 52, 53, 91, 115, 123, 148, 151, 156, 210, 245-247, 249)	
ABLC	○	○							X	X	X	X	X	○				○	X	X		X	(90, 92, 117, 125, 147, 155, 210, 246, 249)	
L-AMB	○	○	○	X					○	X	X	X	X	○				X	X	X		X	(34, 53, 60, 90, 125, 147, 155, 210, 248, 249)	







# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

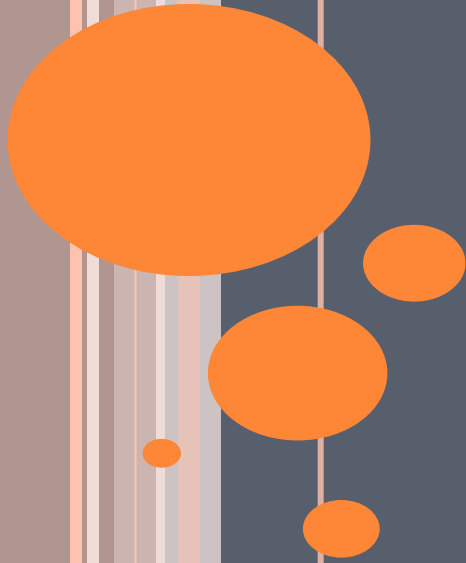
### ΝΕΦΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

- Διαταραχή διαπερατότητας κυτταρικής μεμβράνης κυττάρων νεφρικών σωληναρίων
- Διαταραχή λείων μυικών κυττάρων νεφρικών αγγείων (σοβαρή αγγειοσύσπαση)
- Συμμετοχή φλεγμονώδους μηχανισμού
- ↓ κάθαρσης (GFR)
- Αδυναμία συμπύκνωσης ούρων (νεφρογενής άποιος διαβήτης)

- ❖ Νεφρική βλάβη ανάλογη δόσης και διάρκειας θεραπείας
- ❖ Συσχέτιση με άλλους νεφροτοξικούς παράγοντες ή προϋπάρχουσα νεφρική νόσο

- Απώλειες ηλεκτρολυτών (Καλίου & Μαγνησίου)
- Άνοδος ουρίας & κρεατινίνης
- Νεφρική σωληναριακή οξέωση τύπου I







## ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΧΥΣΗ

- Πυρετός
- Ρίγος
- Μυαλγίες
- Αρθραλγίες
- Κεφαλαλγία
- Ναυτία
- Έμετοι
- Εκδήλωση μέχρι και σε 73% ασθενών κατά τη πρώτη δόση (μείωση ποσοστού κατά τη συνέχιση αγωγής)
- Ανάγκη «προετοιμασίας» με παρακεταμόλη και κορτικοειδή
- IV ενυδάτωση (1lt N/S 0,9%)
- Εφαρμογή 24ωρης έγχυσης

**ΚΑΡΔΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΚΗ ΑΝΑΚΟΠΗ ΣΕ ΤΑΧΕΙΑ ΕΓΧΥΣΗ (<60 min)**





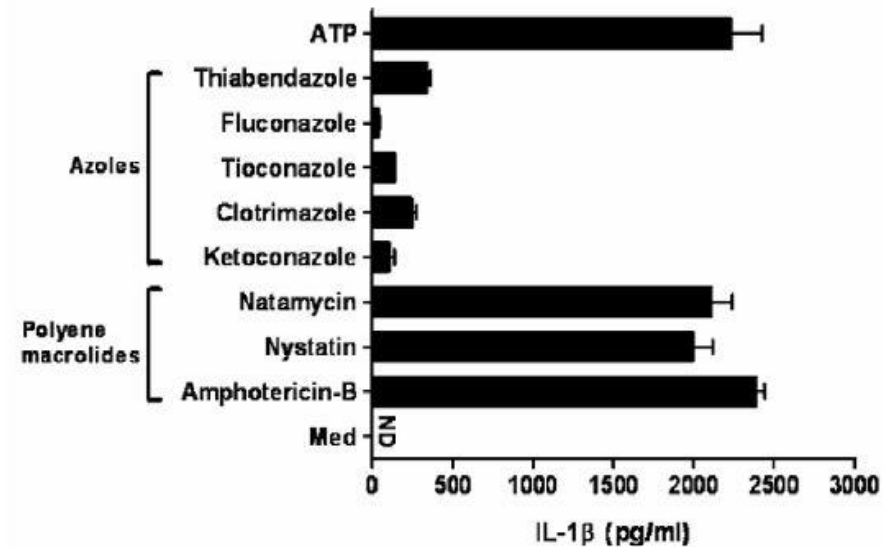
# ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΧΥΣΗ

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ

### ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΣΗ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ ΑΠΟ ΜΑΚΡΟΦΑΓΑ

- Συσχέτιση με υψηλά επίπεδα ορού:
  - IL-1 $\beta$
  - TNF- $\alpha$
  - IL-1ra (ανταγωνιστή υποδοχέα)

- ❖ Αναγνώριση μορίου από υποδοχείς TLR2 και CD14 επιφανείας μονοκυττάρων
- ❖ Μέσω συστήματος MyD88 και NF- $\kappa$ B → επαγωγή έκφρασης γονιδίων κυτταροκινών





# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

(ΕΚΤΟΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ)

- Υποκαλιαιμία
- Ναυτία
- Έμετοι
- Κεφαλαλγία
- Ταχυκαρδία
- Ερυθρότητα προσώπου (flushing) – αγγειοδιαστολή
- Υπόταση
- Κοιλιακό άλγος
- Διάρροια
- Εξάνθημα
- Υπερχολερυθριναιμία
- Διαταραχή ηπατικής βιοχημείας
- Άνοδος ουρίας & κρεατινίνης

### ΙΔΙΑΙΤΕΡΑ ΣΠΑΝΙΕΣ

(Λιπιδιακές μορφές)

- ❖ Αναφυλακτικές αντιδράσεις
- ❖ Αγγειοοίδημα
- ❖ Νεφρική ανεπάρκεια
- ❖ Μυελοτοξικότητα
- ❖ Νεύροτοξικότητα



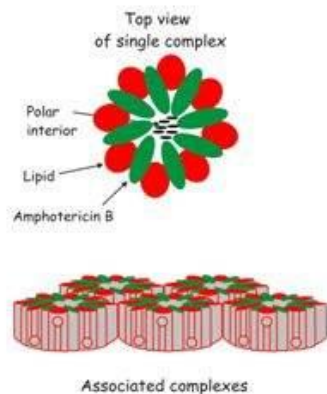


# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΛΙΠΙΔΙΑΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

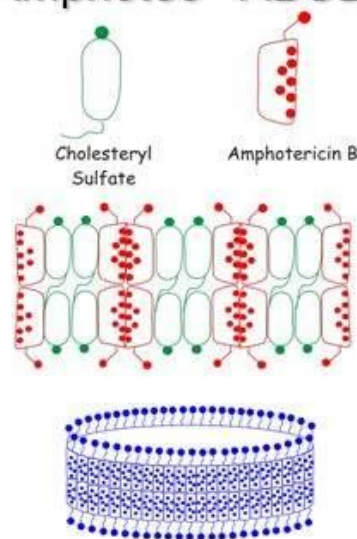
### Lipid Amphotericin B Formulations

Abelcet® ABLC



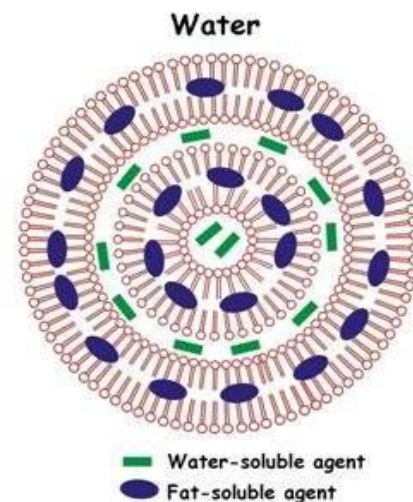
**Ribbon-like particles**  
Carrier lipids: DMPC, DMPG  
Particle size (μm): 1.6-11

Amphotec® ABCD



**Disk-like particles**  
Carrier lipids: Cholesteryl sulfate  
Particle size (μm): 0.12-0.14

Ambisome® L-AMB



**Unilaminar liposome**  
Carrier lipids: HSPC, DSPG, cholesterol  
Particle size (μm) : 0.08

DMPC: Δι-μυριστρούλ-φωσφατιδιλ-χολίνη  
DMPG: Δι-μυριστρούλ-φωσφατιδιλ-γλυκερίνη

HSPC: Υδρογονωμένη φωσφατιδιλ-χολίνη  
DSPG: Δι-στεαρολικη-φωσφατιδιλ-χολίνη





# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΛΙΠΙΔΙΑΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

### Κολλοειδικό διάλυμα (ABCD, Amphocil®)

- Συσσωματώματα με μορφή μικροσκοπικών δίσκων
- Πρόσληψη από μονοπύρηνα και κύτταρα ΔΕΣ
- Υψηλές συγκεντρώσεις σε ήπαρ, σπλήνα, πνεύμονες
- Χαμηλές συγκεντρώσεις σε νεφρούς
- Παρατεταμένος T<sub>1/2</sub> (έως 230h)

### Λιπιδικό σύμπλεγμα (ABLC, Abelcet®)

- Συσσωματώματα δίκην κορδέλας (ribbon-like)
- Πρόσληψη από μονοπύρηνα και κύτταρα ΔΕΣ
- Υψηλές συγκεντρώσεις σε ήπαρ, σπλήνα, πνεύμονες
- Ρόλος «δεξαμενής», βραδεία απελευθέρωση AmB
- Παρατεταμένος T<sub>1/2</sub> (έως 170h)



# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

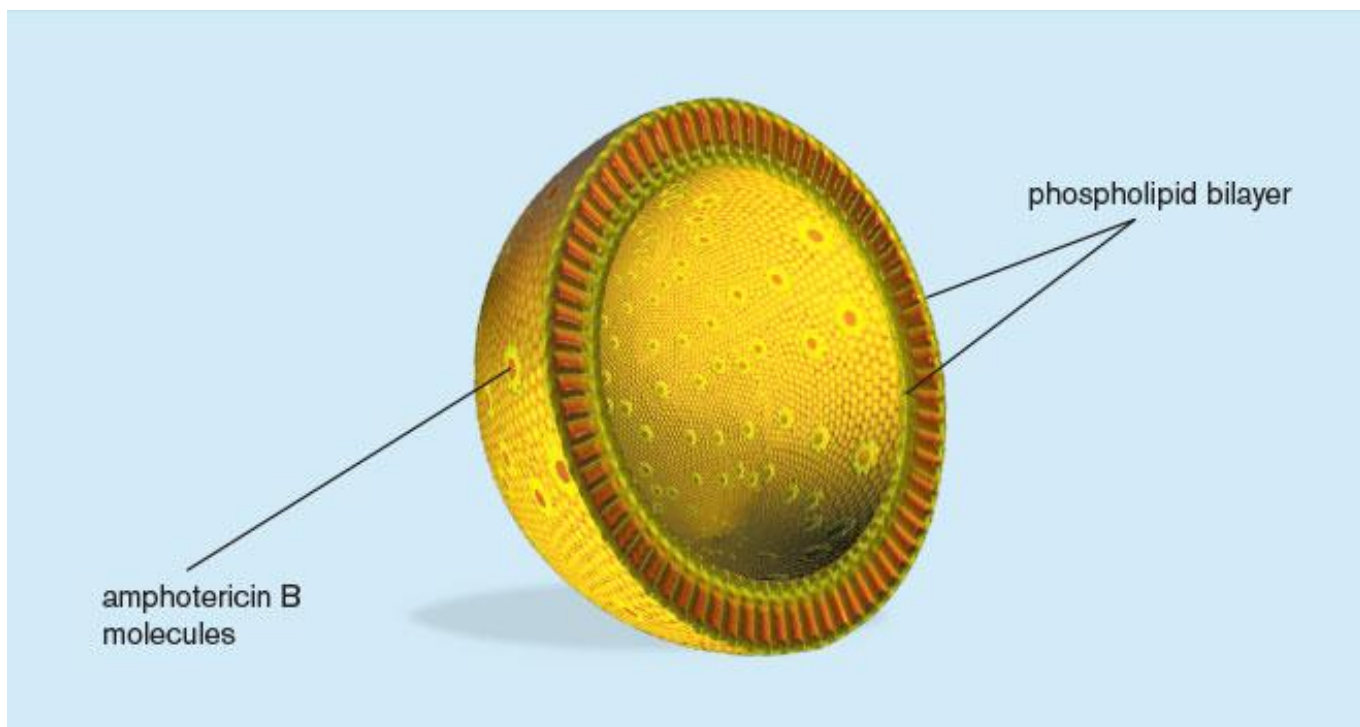
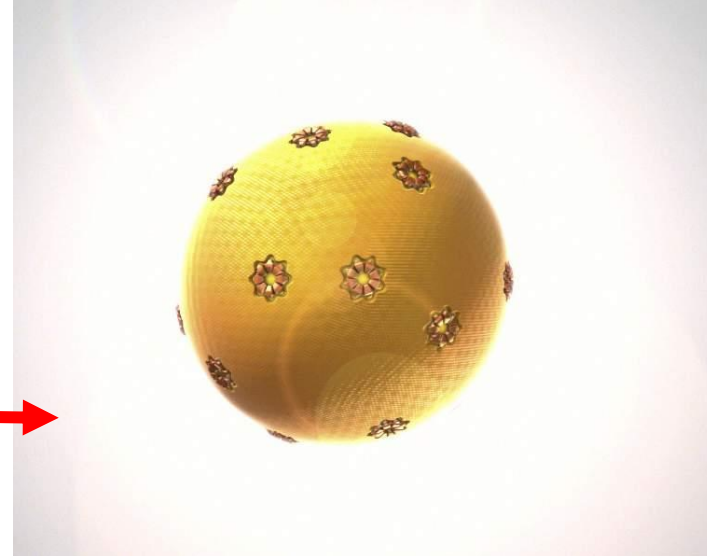
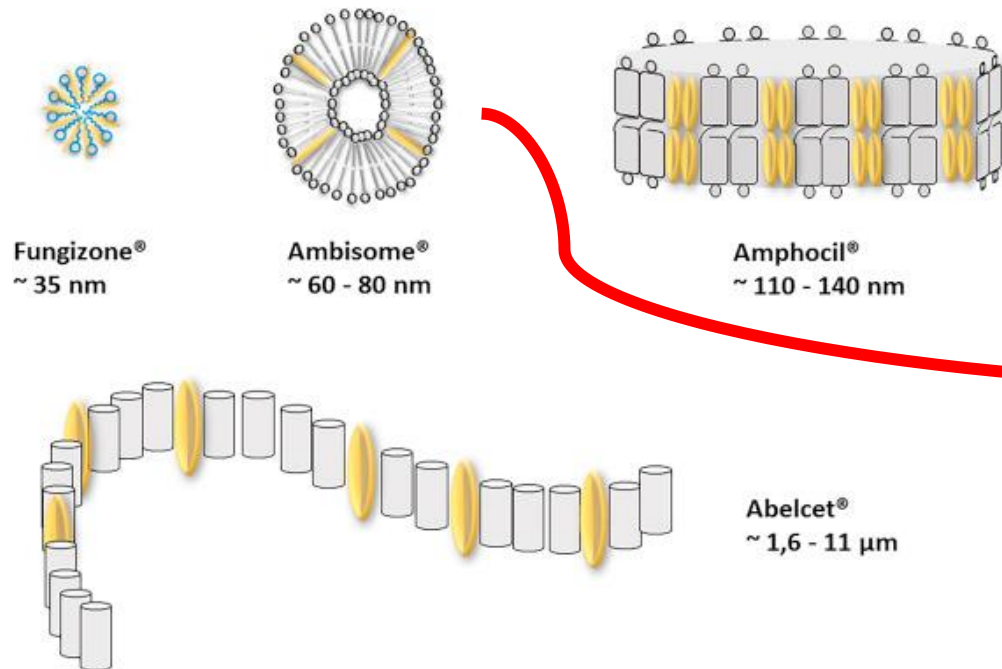
TABLE 1 Principle physicochemical and pharmacokinetic properties of antifungal drugs in humans that have a potential impact on plasma concentrations and tissue penetration

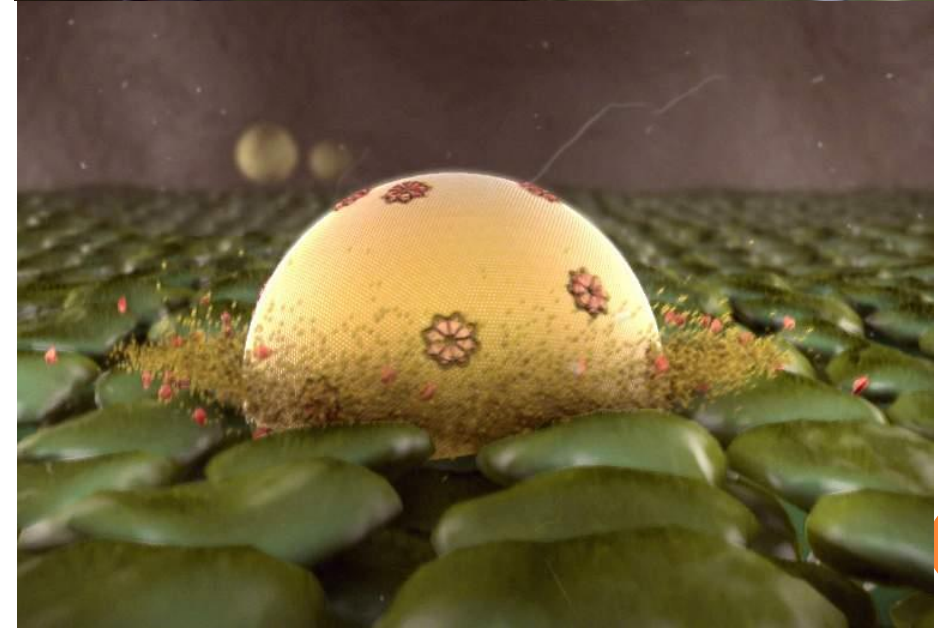
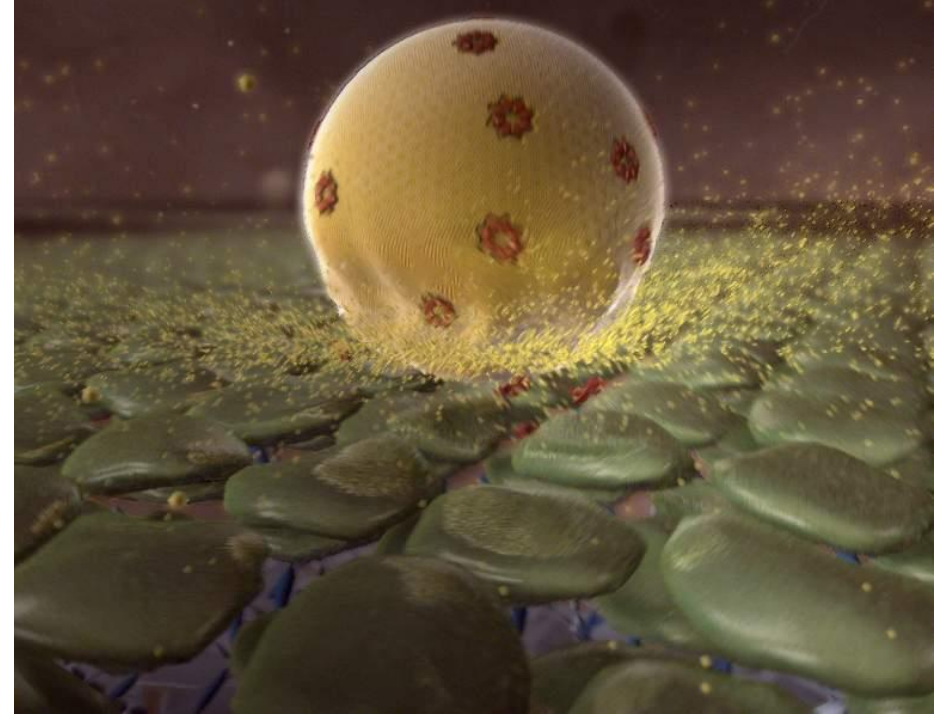
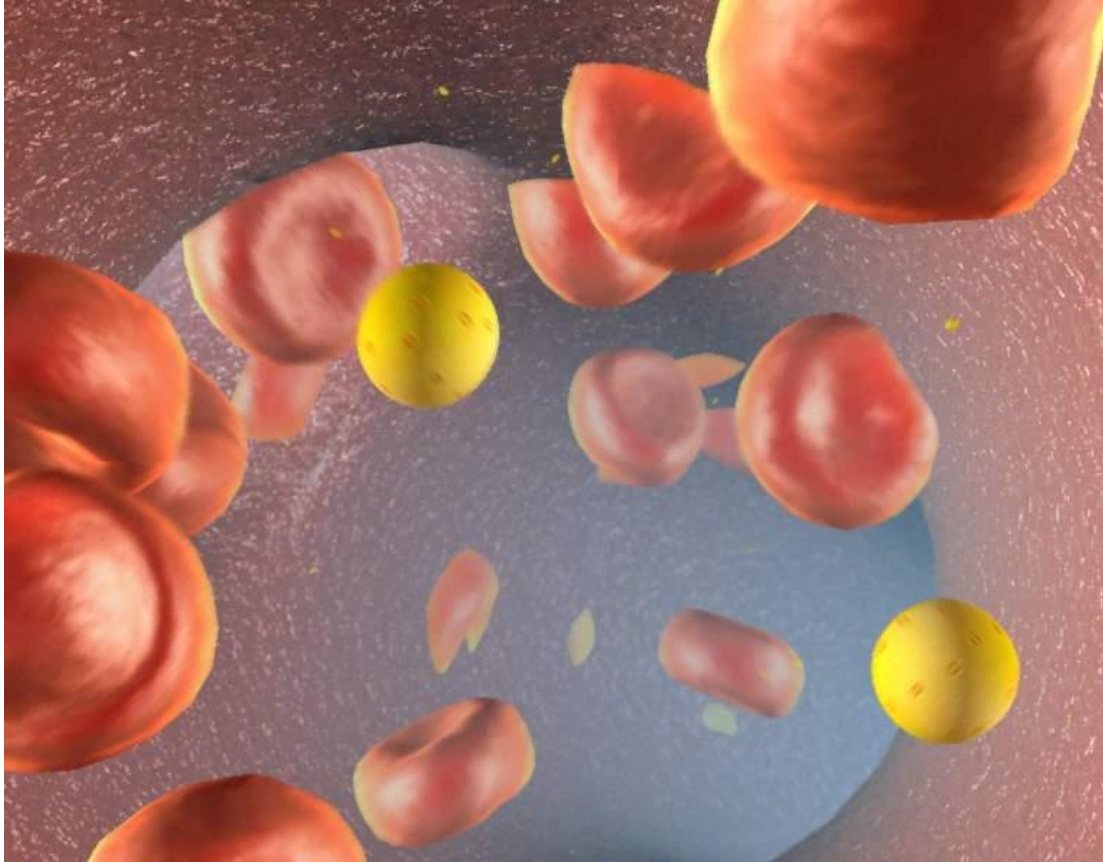
Compound	Mol wt <sup>a</sup> (particle size [μm])	Log D at pH 7.4	% Plasma protein binding	$t_{1/2}$ (h)	AUC <sub>0-24</sub> (mg · h/liter)	$V_{ss}^b$ (liters/kg)	References
Polyenes							
AmBd (conventional amphotericin B) <sup>e</sup>	924 (<0.04)	-2.8	95-99	10-24	~30	0.5-5	17, 144, 231-233
ABLc (Abelcet) <sup>e</sup>	924 (1.6-11)	-2.8	95-99	24	9.5-14 ± 7	1.12-8.8	17, 144, 231, 232, 234
L-AMB (Ambisome) <sup>e</sup>	924 (0.08)	-2.8	95-99	6-23	131 ± 126	0.11-0.7	17, 144, 233

**Συνήθης δόσολογία: 3-5mg/kg**

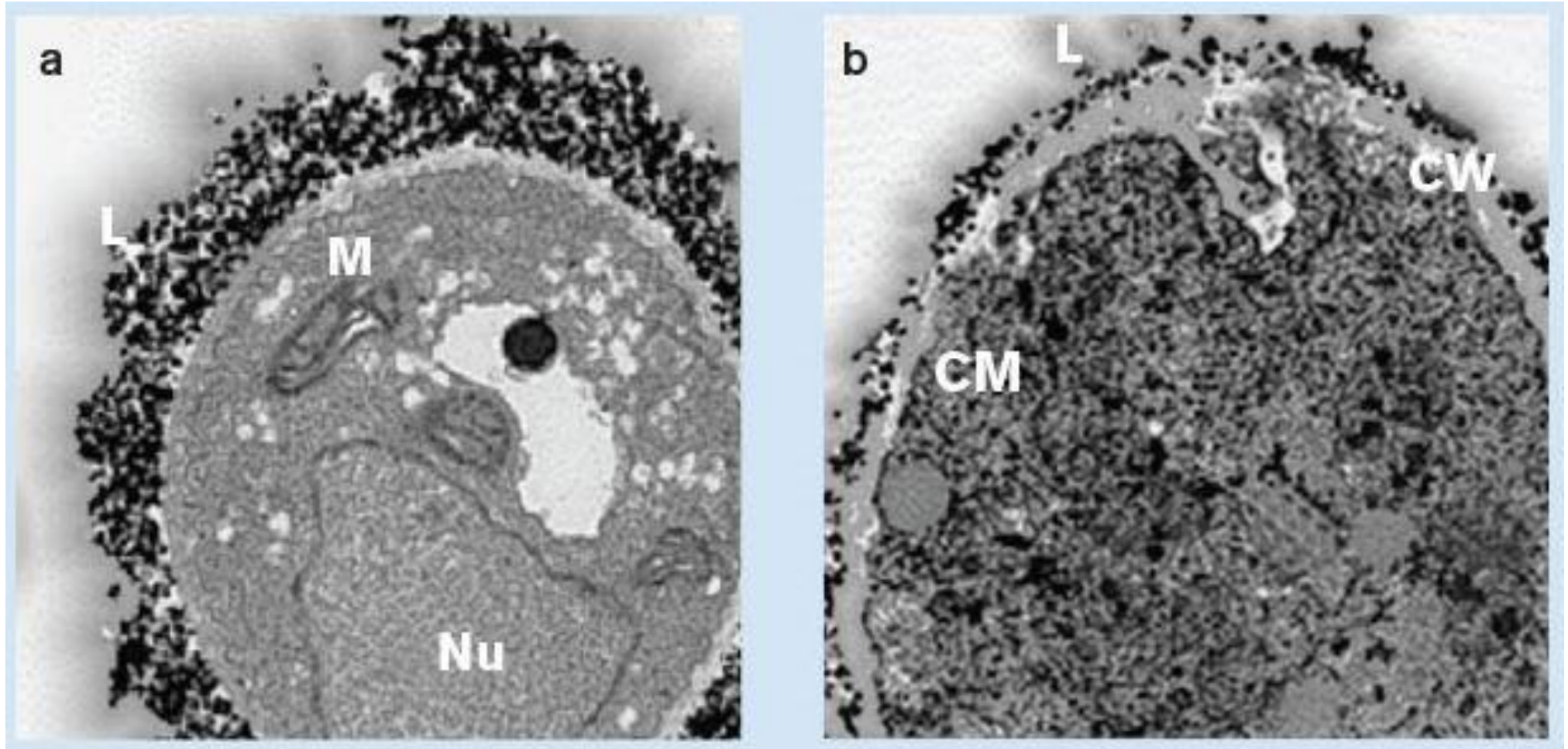
Compound	Eye			Skin			Vagina		Heart		Liver	Pancreas	Kidney		Bone		Prostate	Brain		Lung		Spleen	Muscle	Reference
	Aqueous	Vitreous	Cornea	Tissue	Interstitial fluid	Nail	Tissue	Fluid	Tissue	Pericardial fluid			Tissue	Synovial fluid	Tissue	Fluid		Tissue	CSF	Tissue	Alveolar cells			
AmBd	X	X	X						X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		(37, 52, 53, 91, 115, 123, 148, 151, 156, 210, 245-247, 249)
ABLc	X	X							X		X		X					X	X	X	X	X		(90, 92, 117, 125, 147, 155, 210, 246, 249)
L-AMB	X	X	X	X					X		X		X					X	X	X	X	X		(34, 53, 60, 90, 125, 147, 155, 210, 248, 249)



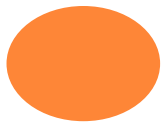


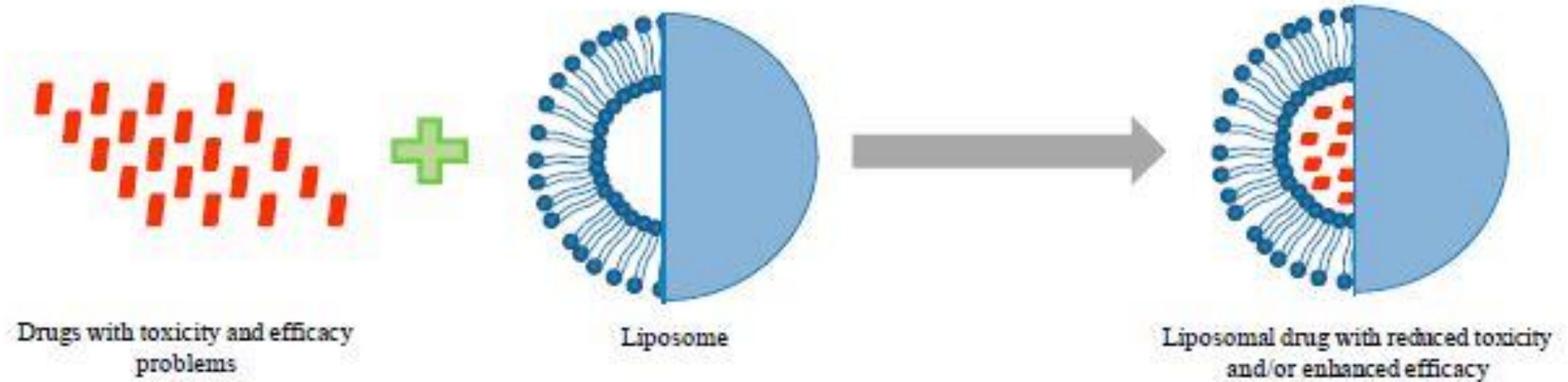






*A. fumigatus* incubated with gold-labeled liposomes: (a) without AmBisome, showing lipid from the liposomes in association with the surface of the fungal cell wall. Nu=nucleus; L=gold-labeled lipid of liposomes; M=mitochondria. (b) with AmBisome, showing lipid from the liposomes in association with the fungal cell wall, penetrating through the cell wall, and lipid accumulating in the cytoplasm. CW=cell wall; CM=cell membrane.





**Figure 1.** Schematic representation showing the advantages of formulating drugs in liposomes.





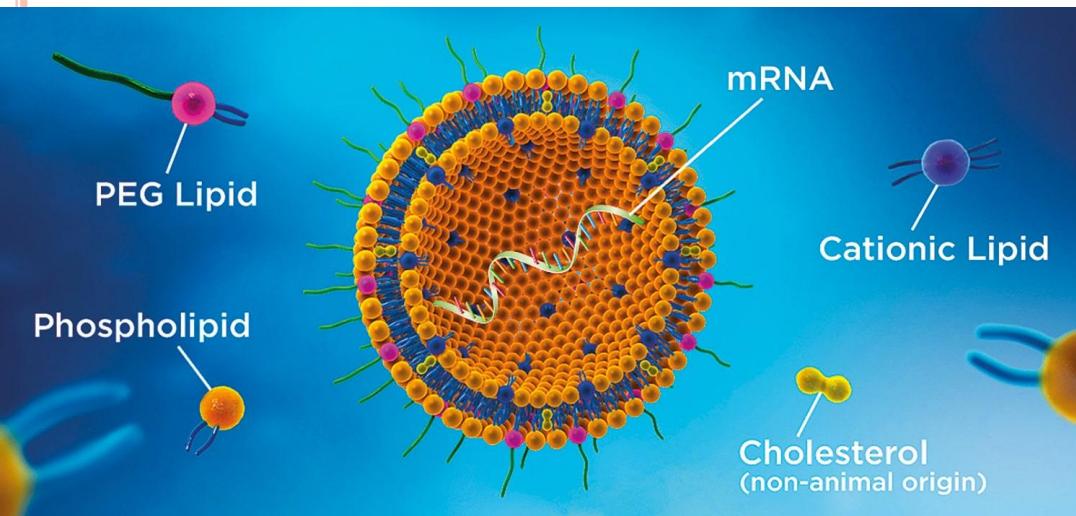


Figure 2. Therapeutic areas covered by liposome-based products.





# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΛΙΠΙΔΙΑΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ

- Κλινική και εργαστηριακή αποτελεσματικότητα ίση ή καλύτερη από τη «συμβατική» αμφοτερικίνη
- Θετικό αποτέλεσμα-έκβαση και σε περιπτώσεις κλινικής αποτυχίας της «συμβατικής» αμφοτερικίνης
- Μικρότερη συχνότητα ΑΕ κατά την έγχυση – σπάνια τοξικότητα (αύξηση όμως με ABCD)
- Σημαντική μείωση συχνότητας νεφροτοξικότητας
- Συχνότερα όμως επεισόδια υποξίας με συνοδό πυρετό και ρίγος μετά χορήγηση ABCD



**ΒΑΣΙΚΟ ΜΕΙΟΝΕΚΤΗΜΑ: ΚΟΣΤΟΣ!**





## Φαρμακευτικά σκευάσματα

### Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Κωδικός	Όνομα	K	N.T.	X.T.	Λ.Τ.	Υπεύθυνος κυκλοφορίας
90118.01.01	<a href="#">FUNGIZONE pd.sol.inf. 50mg BT x 1via!</a>					<a href="#">I.Φ.Ε.Τ. Α.Ε.</a>



## Fungizone (Amphotericin) 50000 IU 20ml

★★★★★

*Be the first to review this item*

Item Number: FUNGIZONE

Phone orders quick webcode: Q10998

Unit Price:

**£6.19 (Incl. Vat)**

Usually despatched within 24-48 hours

Quantity

Buy Now

Add to Wish List





## Φαρμακευτικά σκευάσματα

Σκόνη και διαλύτης για διάλυμα προς έγχυση

Κωδικός	Όνομα	Κ	N.T.	X.T.	Λ.Τ.	Υπεύθυνος κυκλοφορίας
23943.02.01	<a href="#">AMPHOCIL PD.SOL.INF 100MG/VIAL BTx1VIALx50ML</a>		97,88 €	112,50 €	158,63 €	<a href="#">Smart Pharma - Μητσίου, Κονδύλης και Σία Ε.Ε.</a>
23943.01.01	<a href="#">AMPHOCIL PD.SOL.INF 50MG/VIAL BT x 1 VIAL x 20 ML</a>		44,74 €	51,42 €	65,40 €	<a href="#">Smart Pharma - Μητσίου, Κονδύλης και Σία Ε.Ε.</a>

## Φαρμακευτικά σκευάσματα

Ενέσιμο εναιώρημα

Κωδικός	Όνομα	Κ	N.T.	X.T.	Λ.Τ.	Υπεύθυνος κυκλοφορίας
22295.02.01	<a href="#">ABELCET INJ.SUSP 100MG/20ML VIAL BT x 1 VIAL x 20 ML</a>		64,15 €	73,73 €	103,96 €	<a href="#">Teva U.K. Ltd</a>
22295.02.02	<a href="#">ABELCET INJ.SUSP 100MG/20ML VIAL BTx10 VIALS x 20 ML</a>		791,00 €	879,77 €	988,52 €	<a href="#">Teva U.K. Ltd</a>

Έκδοχα: SODIUM CHLORIDE, Water for injection, L-α-Dimyristoylphosphatidylglycerol, L-α-Dimyristoylphosphatidylcholine



## Φαρμακευτικά σκευάσματα

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Κωδικός	Όνομα	Κ	N.T.	X.T.	Λ.Τ.	Υπεύθυνος κυκλοφορίας
20537.01.01	<a href="#">AMBISOME PD.SOL.INF 50MG/VIAL BTx1VIAL</a>		85,93 €	98,78 €	125,65 €	<a href="#">Gilead Sciences Hellas Μ.Ε.Π.Ε.</a>

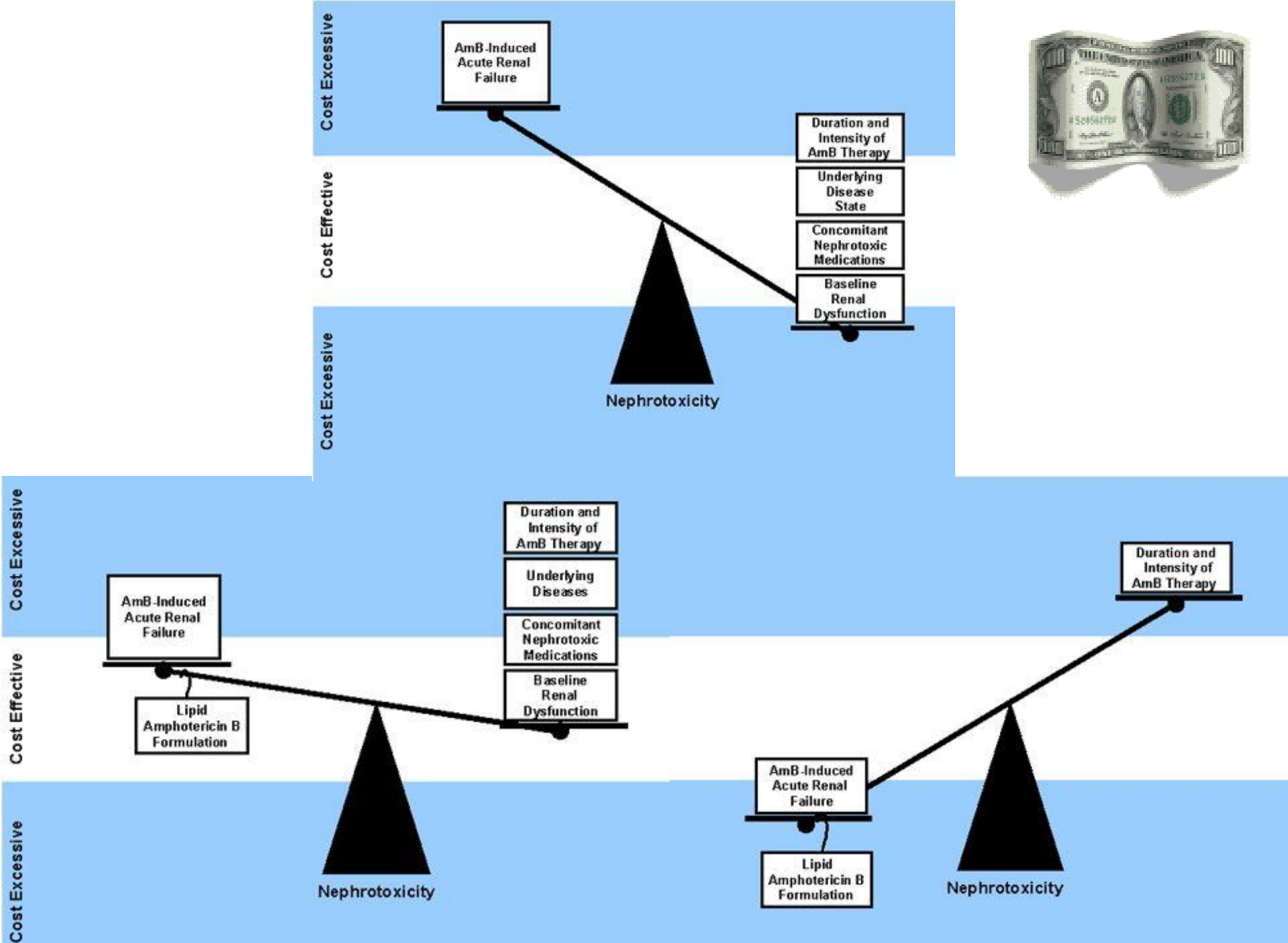
Έκδοχα: Υδροξείδιο του νατρίου, Χοληστερόλη, α-Τοκοφερόλη, Υδροχλωρικό οξύ, Σακχαρόζη, Υδρογονωμένη φωσφατιδυλοχολίνη σόγιας, Διστεαρουλοφωσφατιδυλογλυκερόλη, Εξαενυδροηλεκτρικό δινάτριο



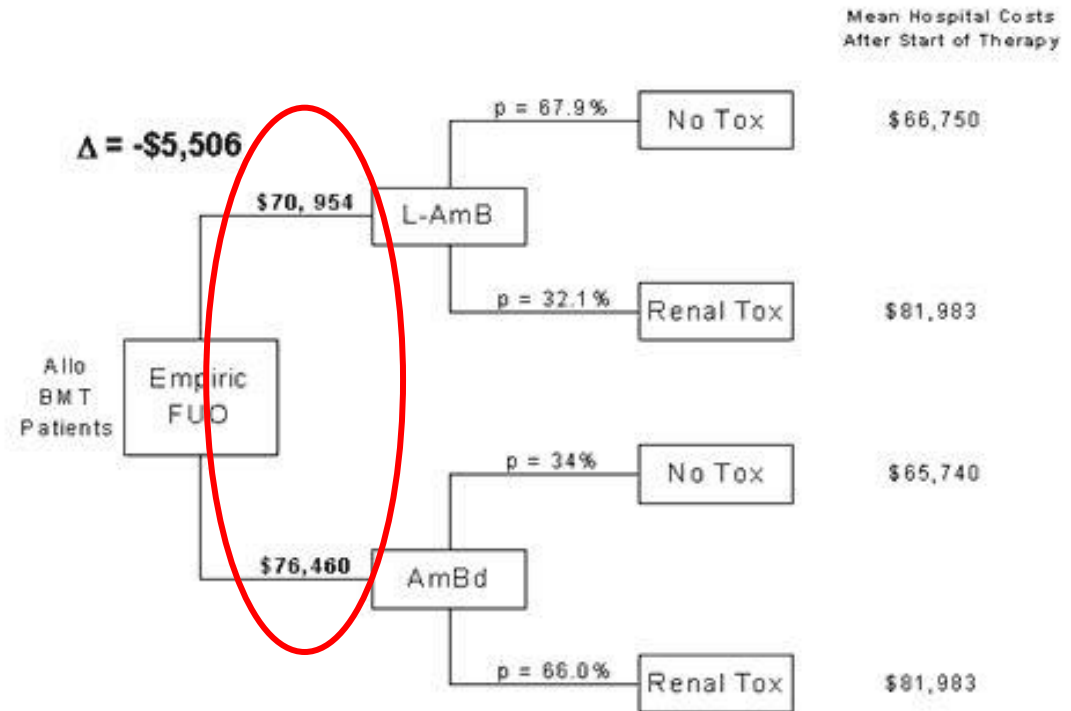
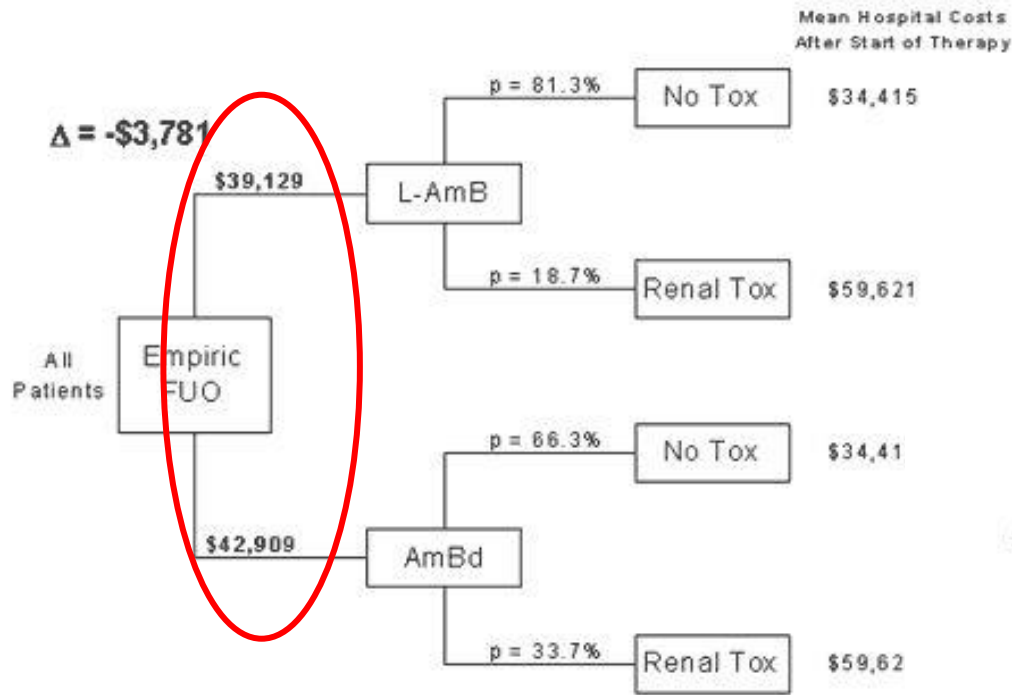


Κ	Όνομα σκευάσματος	Οδός	Μορφή	Συγκέντρωση	Λ.Τ.	Κόστος
B.D. Fleet Gojipharm I.K.E.						
✓	LIOSFOL-B PD.SOL.INF 50MG/VIAL BTx1VIAL	IV	INJ_PWD_F_SOL	500MG/VIAL	81,66 €	
Gilead Sciences Hellas M.E.Π.E.						
✓	AMBISOME LIPOSOMAL PD.DIS.INF 50MG/VIAL BTx1VIAL	IV	INJ_PWD_F_SOL	50MG/VIAL	125,65 €	1.718,6000 / g
Pharmazac A.E.						
⚠	AMPHIPROL PD.SOL.INF 50MG/VIAL BTx1VIAL	IV	INJ_PWD_F_SOL	50MG/VIAL	83,07 €	1.136,4000 / g
Smart Pharma - Μητσιού, Κονδύλης και Σία E.E.						
⚠	AMPHOCIL PD.SOL.INF 100MG/VIAL BTx1VIALx50ML	PAREN	INJ_PWD_F_SOL	100MG/50ML	158,63 €	978,8000 / g
⚠	AMPHOCIL PD.SOL.INF 50MG/VIAL BT x 1 VIAL x 20 ML	PAREN	INJ_PWD_F_SOL	50MG/20ML	65,40 €	894,8000 / g
Target Pharma M.E.Π.E.						
⚠	AGLUTIN PD.SOL.INF 50MG/VIAL BTx1 VIAL	IV	PWD_F_SOL	50MG/VIAL	123,99 €	1.530,0000 / g
Teva U.K. Ltd						
⚠	ABELCET INJ.SUSP 100MG/20ML VIAL BT x 1 VIAL x 20 ML	IV	INJ_SUSP	100MG/20ML	103,96 €	641,5000 / g
⚠	ABELCET INJ.SUSP 100MG/20ML VIAL BTx10 VIALS x 20 ML	IV	INJ_SUSP	100MG/20ML	988,52 €	791,0000 / g
I.Φ.Ε.Τ. A.E.						
	FUNGIZONE pd.sol.inf. 50mg BT x 1vial	PAREN	PWD_F_SOL	50MG/VIAL		











# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΚΟΣΤΟΣ & ΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ



### ΕΠΙΠΡΟΣΘΕΤΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

- Αμφοτερικίνη Β μη αδειοδοτημένη σε αρκετά κράτη (22 από 155 που παρείχαν στοιχεία)
- Ακόμα και αδειοδοτημένη, σε ορισμένα κράτη μη διαθέσιμη (συνολικά 42 από 155)
- Η μελέτη αφορούσε ΜΟΝΟ Δεοξυχολική Αμφοτερικίνη Β σε σύγκριση με αντιμυκητιασικά άλλων κατηγοριών
- Συμπέρασμα 1: Κυβερνήσεις οφείλουν άμεσα να αναβαθμίσουν το σύστημα υγείας τους & σχετικούς φορείς
- Συμπέρασμα 2: Εντυπωσιακές διαφορές τιμών φαρμάκων





# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Μυκηταιμία από *Candida* spp σε ουδετεροπενικούς και σε μη-ουδετεροπενικούς ασθενείς (εναλλακτική επιλογή αν αντοχή ή δυσανεξία σε 1<sup>η</sup> επιλογή)
- Χρόνια συστηματική (ηπατοσπληνική) «καντιντίαση» (1<sup>η</sup> επιλογή, ισοδύναμη εχινοκανδίνης)
- Εμπειρική αγωγή σε βαρέως πάσχοντες (ΜΕΘ) μη-ουδετεροπενικούς ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη από *Candida* spp (εναλλακτική επιλογή αν δυσανεξία σε άλλη κατηγορία αντιμυκητιασικών)
- Ενδοκαρδίτιδα φυσικών βαλβίδων από *Candida* spp, μονοθεραπεία ή συνδυασμός με 5-FC (1<sup>η</sup> επιλογή, ισοδύναμη εχινοκανδίνης)





# ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

## ΓΙΑ ΜΥΚΗΤΙΑΣΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΗ

- Κλινική βαρύτητα
- Χορήγηση προωθημένων αντιμικροβιακών
- Μείζονα χειρουργική επέμβαση, ιδίως ενδοκοιλιακή
- Κεντρικοί φλεβικοί καθετήρες
- Παρεντερική διατροφή
- Λήψη κορτικοστεροειδών
- Άλλες μορφές ανοσοκαταστολής
- Αιμοκάθαρση
- Χρήση ενδοφλέβιων ουσιών
- HIV λοίμωξη







# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Ενδοκοιλιακή εντόπιση λοίμωξης από *Candida* spp σε ουδετεροπενικούς και σε μη-ουδετεροπενικούς ασθενείς (εναλλακτική επιλογή αν αντοχή ή δυσανεξία σε 1<sup>η</sup> επιλογή)
- Ομοίως σε:
  - Διηθητικές ενδο-αγγειακές λοιμώξεις από *Candida* spp
  - Οστικές ή ενδοαρθρικές λοιμώξεις από *Candida* spp
- Λοίμωξη από *Candida* spp Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, μονοθεραπεία ή συνδυασμός με 5-FC (1<sup>η</sup> επιλογή)
- Στοματο-φαρυγγική λοίμωξη από *Candida* spp ανθεκτική στη φλουконаζόλη (1<sup>η</sup> επιλογή, ισοδύναμη βορικοναζόλης)





# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Λοιμώξεις από *Aspergillus* spp, ως αρχική αγωγή ή θεραπεία διάσωσης (εναλλακτική επιλογή αν δυσανεξία σε βορικοναζόλη)
- Ενδοκαρδίτιδα από *Aspergillus* spp (1<sup>η</sup> επιλογή, ισοδύναμη βορικοναζόλης), συνδυασμός με χειρουργική αντιμετώπιση
- Νεφρική εντόπιση λοίμωξης από *Aspergillus* spp (τοπική έγχυση, συνδυασμός με ουρολογική παρέμβαση)
- Εμπειρική αντιμυκητιασική αγωγή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με παρατεταμένη ουδετεροπενία και εμμένον εμπύρετο (1<sup>η</sup> επιλογή, ισοδύναμη εχινοκανδίνης)





# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Λοιμώξεις από Ζυγομύκητες: *Mucor* spp ή *Fusarium* spp, σε συνδυασμό με πρόσακοναζόλη ή ισαβουκοναζόλη (σπανιότερα με 5-FC)
- Μηνιγγίτιδα – Εγκεφαλική εντόπιση *Cryptococcus* spp, σε συνδυασμό με 5-FC (1<sup>η</sup> επιλογή)
- Ιστοπλάσμωση (*Histoplasma capsulatum*): Μηνιγγίτιδα ή σοβαρή συστηματική λοίμωξη (1<sup>η</sup> επιλογή)
- Σπλαχνική Λεισμανίαση: *Leishmania donovani*, *L. infantum*, *L. chagasi*, *L. tropica* (1<sup>η</sup> επιλογή)







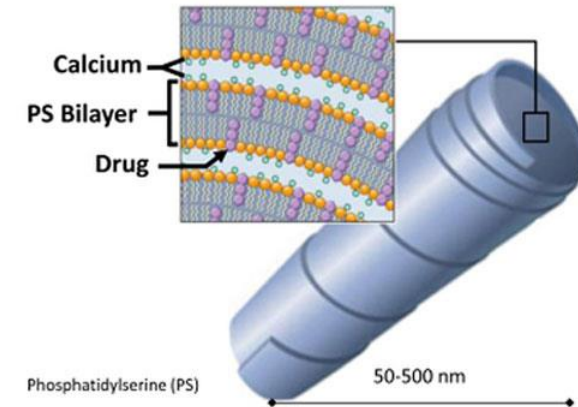
# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΝΕΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΥΠΟ ΕΞΕΛΙΞΗ

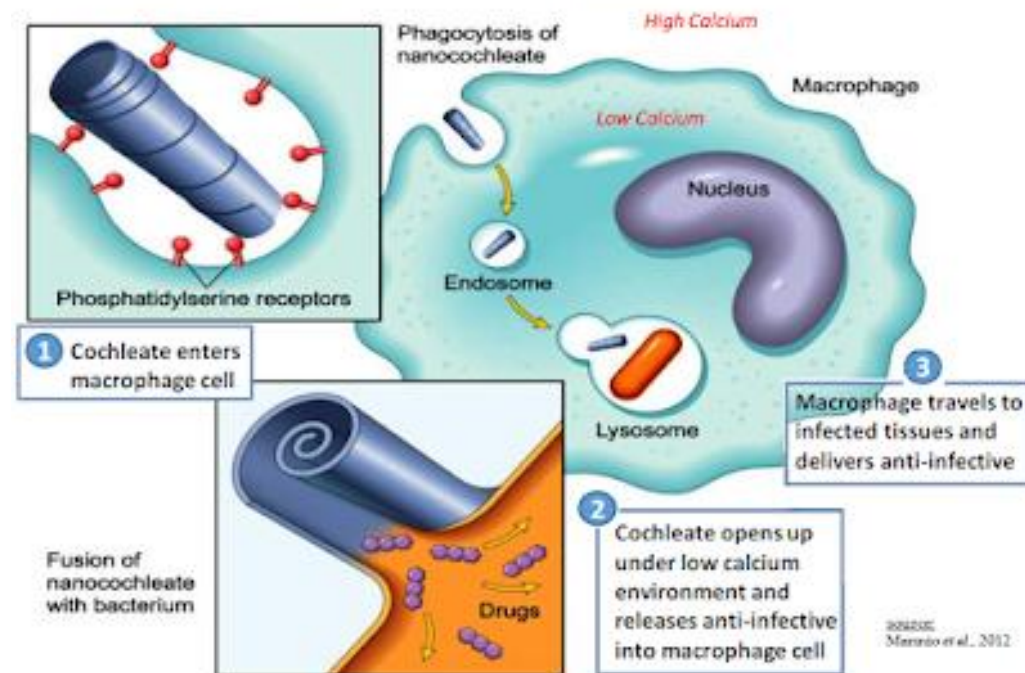
### «Κοχλιοειδή» (Cochleate)

- Λιπιδιακοί μεταφορείς
- Περιελιγμένη μορφή φωσφολιπιδικής διπλοστοιβάδας
- Αυτόματος σχηματισμός σε διαλύματα ↑ συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου
- Μεταφορά μορίων λιπόφιλων φαρμάκων εντός στοιβάδας
- Ρ.Ο. χορήγηση, εντερική απορρόφηση

### Cochleate Formulations



### Cochleates: Cell-targeted Delivery

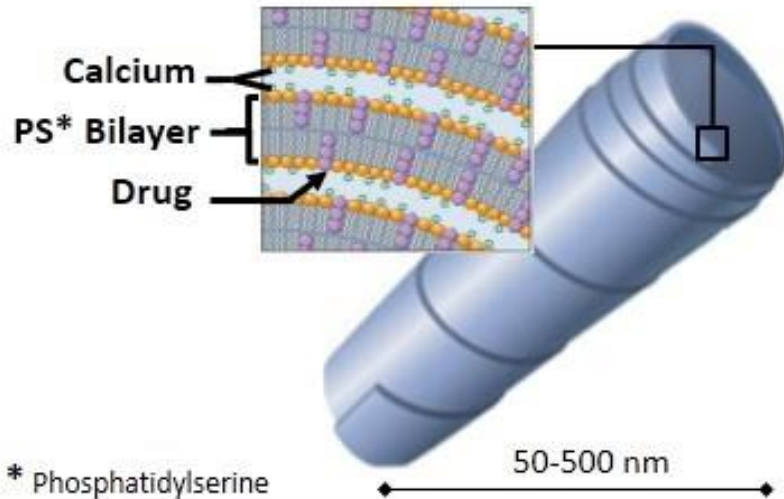




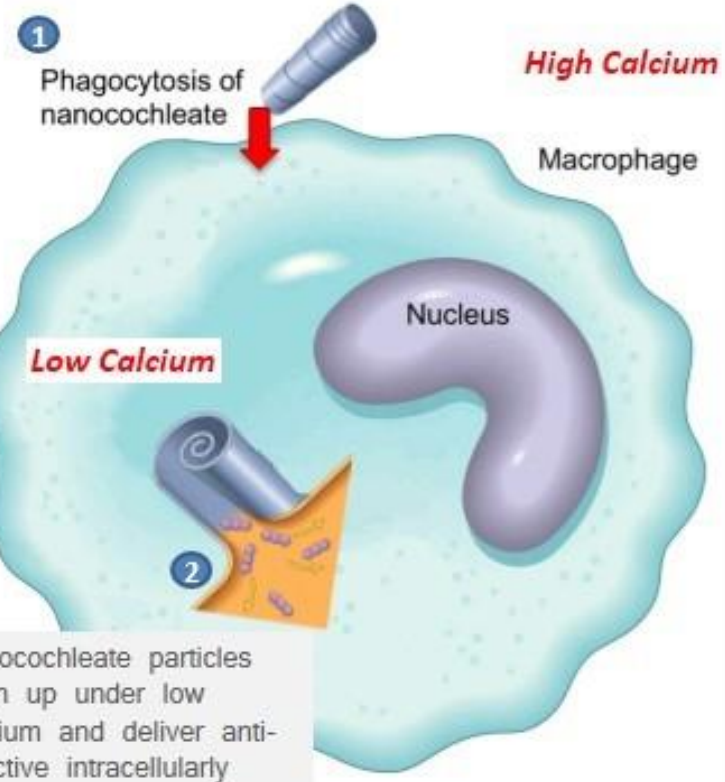
# Cochleate Targeted Nano-particle Delivery Mitigates the Limitations of Amphotericin B

## A platform drug delivery technology\*\* ...

1. **Reduces toxicity** by containing drug inside particle
2. **Size and surface features facilitate targeted delivery**
3. Potential for **oral administration**



## ...that provides targeted delivery



\*\* Cochleate Platform delivery technology under exclusive license from Rutgers University



# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΝΕΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΥΠΟ ΕΞΕΛΙΞΗ

ΟΝΟΜΑ	ΕΙΔΟΣ - ΣΥΣΤΑΣΗ	ΕΡΕΥΝΗΤΗΣ
PLA	πολυ(αιθυλεν-γλυκόλη)-πολυ(λακτίδη)	Yang et al
PE-PEG	1,2-διστεαορυλ-γλυκερολ-3-φωσφωαιθανολαμίνη-N-μεθόξυ-πολυαιθυλεν-γλυκόλη	Shao et al
PLGA-DMSA	πολυ(λακτο-κο-γλυκολικό οξύ) + διμερκαπτοηλεκτρικό οξύ	Carvalho et al
MES	μικρο-γαλακτωματικό σύστημα	Silva et al
AmB-L-Psome®	λιπο-πολυμερόσωμα	Gupta et al
PLGA-PEG	καρβοξυτελικό-πολυ(D,L-λακτο-κο-γλυκολικό)-πολυ(αιθυλεν-γλυκόλη)	Kumar et al
Chitosan (Cs)	b-(1,4)-2-αμινο-2-δεοξυ-D-γλουκάνη	
Cs-ChS	chitosan + θειική χονδροϊτίνη (ChS)	
NQC-AmB	Cs-ChS-AmB	Nwaka & Hudson
BW-TO-AmB	Bee's Wax + Theobroma Oil	Wei Tan et al

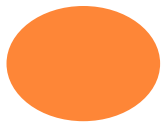
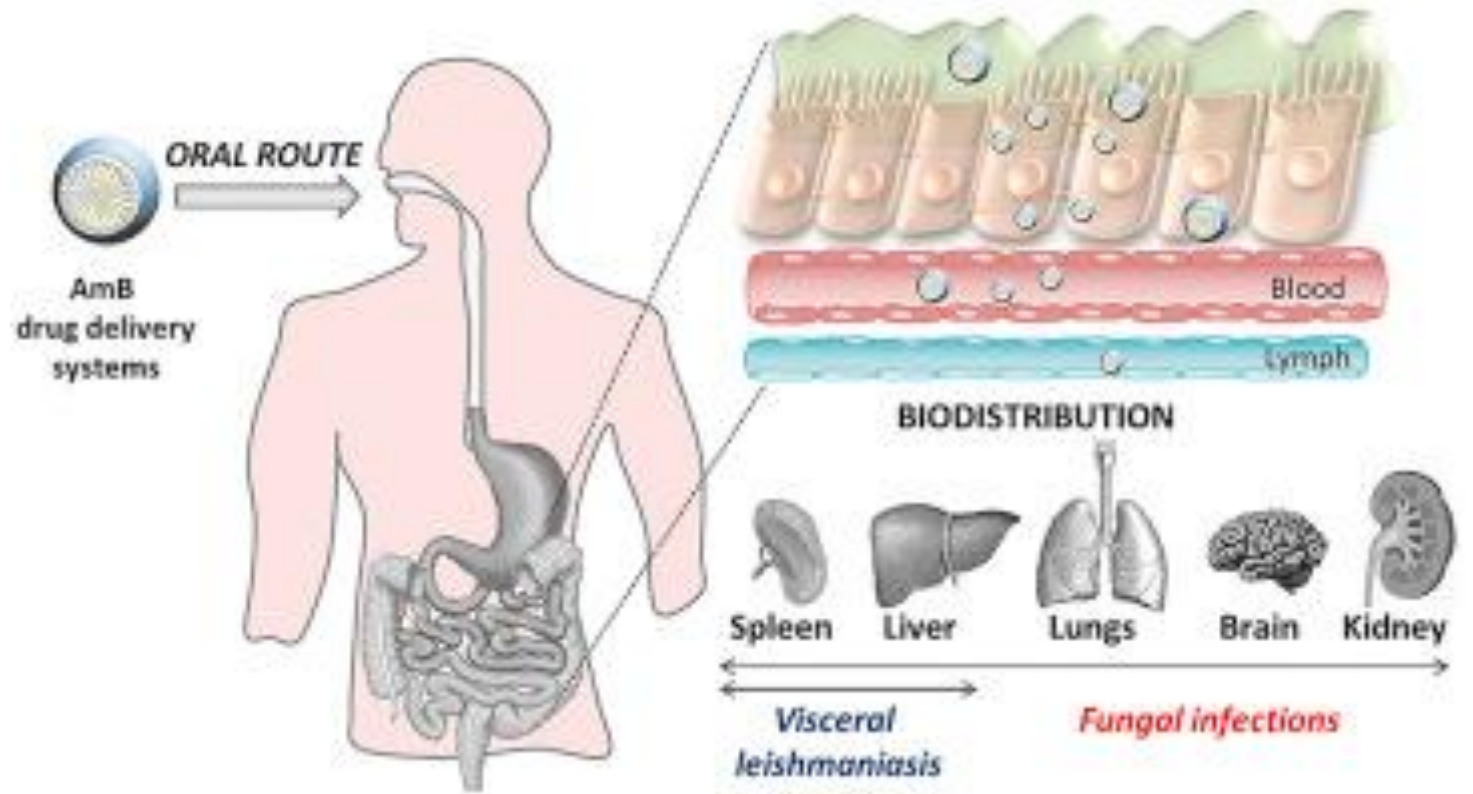
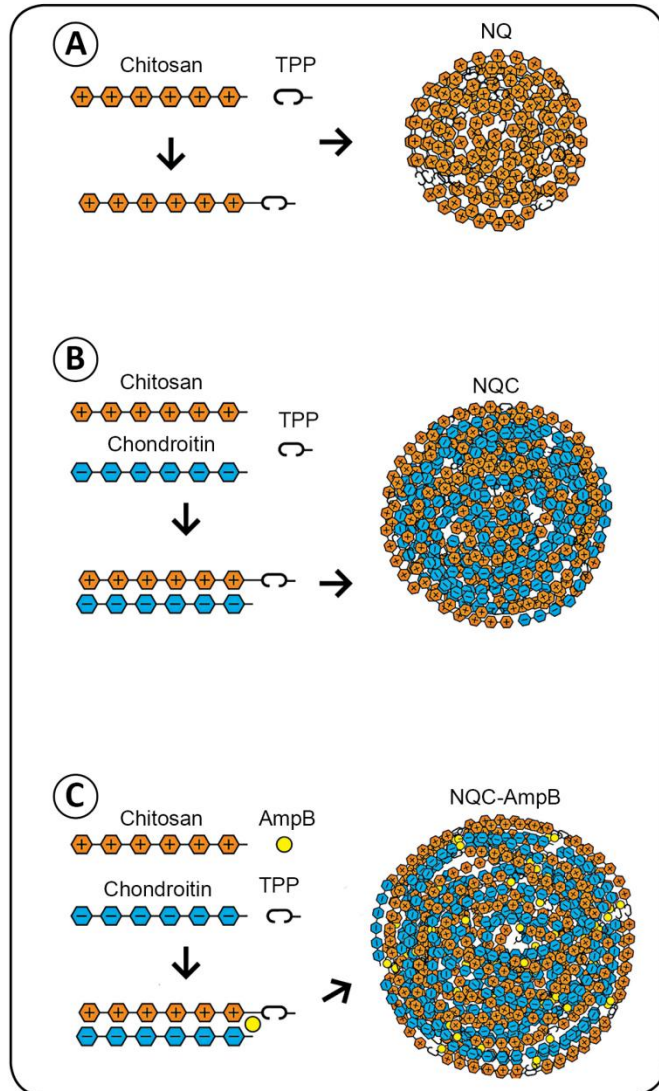






# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΝΕΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΥΠΟ ΕΞΕΛΙΞΗ





# THEY SAID IT COULDN'T BE DONE...







# THEY SAID IT COULDN'T BE DONE...





# ΑΜΦΟΤΕΡΙΚΙΝΗ Β

## ΔΡΑΣΗ ΕΝΑΝΤΙ COVID-19 ? (POSSIBLE EFFICACY)

### «Αποσταθεροποίηση» μεμβράνης ιικού σωματίου

- Μερική δράση έναντι ορισμένων ιών (VZV, ερυθράς, Ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας)
- Σύνδεση με χοληστερόλη – απουσία αμυντικού μηχανισμού στο ιικό σωματίο
- Ως πιθανή εναλλακτική...?
- Λιγότερες ΑΕ (?)
- Απουσία κλινικών μελετών, αμφίβολα αποτελέσματα

