

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. № <i>Ди 130377/36с/320</i>	
Разрешение №	<i>63167-9, 27-07-2023</i>
Наименование продукта	
Одобрение № /	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Селемицин 100 mg/2 ml инжекционен / инфузионен разтвор
Selemycin 100 mg/2 ml solution for injection/ infusion

Селемицин 250 mg/2 ml инжекционен / инфузионен разтвор
Selemycin 250 mg/2 ml solution for injection/ infusion

Селемицин 500 mg/2 ml инжекционен / инфузионен разтвор
Selemycin 500 mg/2 ml solution for injection/ infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка ампула Селемицин 100 mg/2 ml съдържа амикацин сулфат (*amikacin sulphate*) еквивалентно на 100 mg/2 ml амикацин.

Всяка ампула Селемицин 250 mg/2 ml съдържа амикацин сулфат (*amikacin sulphate*) еквивалентно на 250 mg/2 ml амикацин.

Всяка ампула Селемицин 500 mg/2 ml съдържа амикацин сулфат (*amikacin sulphate*) еквивалентно на 500 mg/2 ml амикацин.

Помощни вещества с известно действие: натриев метабисулфит и натрий.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/ инфузионен разтвор.
Бистър, безцветен до светло жълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Амикацин сулфат е аминогликозиден антибиотик, който е активен срещу широк спектър Грам-отрицателни микрорганизми, включително *Pseudomonas spp.*, *Escherichia coli*, индол-положителни и индол-отрицателни *Proteus spp.* *Klebsiella-Enterobacter-Serratia spp.*, *Salmonella*, *Shigella*, *Minea-Herellae*, *Citrobacter freundii* и *Providencia spp.*

Много щамове от тези Грам-отрицателни микрорганизми, резистентни на гентамицин и тобрамицин, могат да покажат чувствителност към амикацин *in vitro*. Основният Грам-положителен микроорганизъм, чувствителен към амикацин е *Staphylococcus aureus*, включително метицилин-резистентни щамове. Амикацин има известна активност срещу други Грам-положителни микроорганизми, включително някои щамове на *Streptococcus pyogenes*, *Enterococci* и *Diplococcus pneumoniae*.

Амикацин е показан за краткотрайно лечение на сериозни инфекции, при причинени от чувствителни щамове Грам-отрицателни бактерии. Той може да е показан също за лечение на известно или подозирano стафилококово заболяване.



Трябва да се имат предвид официалните ръководства за правилна употреба на антибактериални агенти.

4.2 Дозировка и начин на приложение

При повечето инфекции интрамускулното приложение е за предпочтение, но при животозастрашаващи инфекции или при пациенти, при които интрамускулната инжекция не е толкова подходяща, колкото интравенозния път на приложение, може да се приложи или бавно като болус инжекция (2 до 3 минути), или като инфузия (0,25% за повече от 30 минути).

Интрамускулно или интравенозно приложение

Инжекционният разтвор може да бъде прилаган интрамускулно или интравенозно.

При препоръчваните нива на дозиране неусложнените инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми, трябва да отговорят на лечението в рамките на 24 до 48 часа.

Ако клиничният отговор не настъпи в рамките на три до пет дни, трябва да се има предвид алтернативно лечение.

Трябва да бъде установено телесното тегло на пациента преди лечение, за да се изчисли правилната доза.

Състоянието на бъбречната функция трябва да бъде установено посредством измерване на концентрациите на серумен креатинин или изчисляване на скоростта на ендогенния креатининов клирънс. Използването на уреен азот в кръвта (BUN) е много по-ненадежден метод за тази цел. Периодично по време на лечението трябва да бъде извършвана преоценка на бъбречната функция.

Когато е възможно трябва да бъдат измервани серумните концентрации на амикацин, за да се осигурят подходящи, но не прекомерни нива. Препоръчително е периодично по време на лечението да бъдат измервани както пиковите, така и най-ниските серумни концентрации.

Обичайната продължителност на лечението е 7 до 10 дни. Общата дневна доза, независимо от начина на приложение, не трябва да надвишава 15-20 mg/kg дневно. При тежки и усложнени инфекции, при които се обмисля лечение за повече от 10 дни, приложението на амикацин сулфат инжекционно трябва да бъде преоценена и, ако бъде продължено е необходимо регулярно проследяване на бъбречната, слуховата и вестибуларната функция, както и на серумните нива на амикацин.

Ако не се наблюдава категоричен клиничен отговор през първите 3 до 5 дни, лечението трябва да бъде преустановено и моделът на антибиотична чувствителност на причиняващия микроорганизъм трябва да бъде проверен отново. Неповлияването на инфекцията може да бъде причинено от резистентност на микроорганизма или поради наличие на септично огнище, което изисква хирургичен дренаж.

Възрастни и деца над 12-годишна възраст



Препоръчителната интрамускулна или интравенозна доза за възрастни и юноши с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс $\geq 50 \text{ ml/min}$) е 15 mg/kg дневно, която може да се приложи като еднократна дневна доза или разделена на две равни дози, т.е. $7,5 \text{ mg/kg}$ на всеки 12 часа. Общата дневна доза не трябва да превишава $1,5 \text{ g}$. При пациенти с ендокардит и фебрилна неутропения дозирането трябва да бъде двукратно дневно, тъй като няма достатъчно данни в подкрепа на дозирането еднократно дневно.

Деца на възраст от 4 седмици до 12 години

Препоръчителната интрамускулна или интравенозна (бавна интравенозна инфузия) доза при деца с нормална бъбречна функция е $15-20 \text{ mg/kg}$ дневно, която може да се приложи като еднократна дневна доза или разделена на две равни дози, т.е. $7,5 \text{ mg/kg}$ на всеки 12 часа. При пациенти с ендокардит и фебрилна неутропения дозирането трябва да бъде двукратно дневно, тъй като няма достатъчно данни в подкрепа на дозирането еднократно дневно.

Новородени

Началната натоварваща доза е 10 mg/kg , последвана от $7,5 \text{ mg/kg}$ на всеки 12 часа (вижте точки 4.4 и 5.2).

Преждевременно родени деца

Препоръчителната доза при преждевременно родени е $7,5 \text{ mg/kg}$ на всеки 12 часа (вижте точки 4.4 и 5.2).

Специални препоръки при интравенозно приложение

Разтворът за интравенозно приложение се приготвя чрез добавяне на необходимата доза към 100 ml или 200 ml стерилен разтвор като физиологичен разтвор или 5% декстроза във вода или друг съвместим разтвор. Разтворът се прилага при възрастни за период от 30 до 60 минути.

При деца количеството на използвани разтворители ще зависи от количеството амикацин, понасяно от пациента. Разтворът обикновено трябва да се влива за период от 30 до 60 минути. Новородените трябва да получат инфузия за 1 до 2 часа.

Амикацин не трябва да бъде смесван предварително с други лекарства, а трябва да се прилага самостоятелно съобразно препоръчителните доза и начин на приложение.

Пациенти в старческа възраст

Амикацин се екскретира през бъбреците. Трябва да се оценява бъбречната функция винаги когато е възможно, а дозировката да се адаптира както е описано при бъбречна недостатъчност.

*Животозастрашаващи инфекции и/или такива, причинени от *Pseudomonas**

Дозата при възрастни може да бъде повишена до 500 mg , но не трябва да превишава $1,5 \text{ g}$ дневно, нито да бъде прилаган за повече от 10 дни. Не трябва да бъде превишавана максималната дневна доза при възрастни от 15 g .

*Инфекции на уринарния тракт (с изключение на *Pseudomonas* инфекции)*

$7,5 \text{ mg/kg}$ дневно в две равно разделени дози (еквивалентно на 250 mg два пъти дневно при възрастни). Тъй като активността на амикацин се повишава с повишаване на pH едновременно може да се прилага алкализиращ урината продукт.



Увредена бъбречна функция

При пациенти с увредена бъбречна функция, изразена като креатининов клирънс под 50 ml/min, приложението на общата препоръчителна дневна доза амикацин като еднократни дневни дози не е препоръчително, тъй като при тези пациенти е налице удължена експозиция при високи концентрации. Вижте по-долу препоръки за адаптиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция.

При пациенти с увредена бъбречна функция, при които обичайно дозата се прилага два или три пъти дневно, когато е възможно трябва да бъдат проследявани серумните концентрации на амикацин чрез подходящи методи на анализ. При пациенти с увредена бъбречна функция дозите трябва да бъдат адаптирани или чрез прилагане на обичайната доза на по-дълги интервали, или чрез прилагане на по-ниска доза при установените интервали на дозиране.

И двета метода се основават на стойностите на креатининовия клирънс или серумния креатинин на пациента, тъй като е установено, че те съответстват на полуживота на аминогликозидите при намалена бъбречна функция. Този график на дозиране трябва да се прилага заедно с внимателно клинично и лабораторно проследяване на пациента и трябва да се променя при необходимост, включително промяна при провеждане на диализа.

Обичайна доза с по-дълги интервали между дозите:

Ако креатининовият клирънс не е известен и състоянието на пациента е стабилно, интервалът на дозиране в часове за обичайна единична доза (т.е. такава, която ще се прилага при пациенти с нормална бъбречна функция два пъти дневно, 7,5 mg/kg) може да бъде изчислена като се умножи концентрацията на серумния креатинин на пациента (в mg/100 ml) по 9; например, ако концентрацията на серумен креатинин е 2 mg/100 ml, препоръчителната единична доза (7,5 mg/kg) трябва да бъде прилагана на всеки 18 часа.

Концентрация на серумен креатинин (mg/100ml)		Интервал между дозите амикацин 7,5 mg/kg/IM (часове)
1,5		13,5
2,0		18
2,5	X9=	22,5
3,0		27
3,5		31,5
4,0		36
4,5		40,5
5,0		45
5,5		49,5
6,0		54

Намалена доза с фиксирани интервали между дозите

При увредена бъбречна функция и когато е необходимо прилагането на амикацин сулфат на фиксиран времеви интервал, дозата трябва да бъде понижена. При тези пациенти концентрациите на серумен амикацин трябва да бъдат измервани, за да се осигури правилно приложение и, за да се избегнат прекомерни серумни концентрации. Ако не са налични резултати от серумните изследвания и състоянието на пациента е стабилно, стойностите на серумния креатинин и креатининовия клирънс са най-лесно достъпните индикатори за степента на бъбречно увреждане, които могат да се използват за изчисляване на дозата.



Първоначално лечението трябва да бъде започнато с нормална доза, 7,5 mg/kg, като натоварваща доза. Тази доза трябва да е идентична с обичайно препоръчваната доза, която ще бъде изчислена за пациент с нормална бъбречна функция както е посочено по-горе.

За да се определи поддържащата доза, която ще се прилага на всеки 12 часа, натоварващата доза трябва да бъде намалена пропорционално на понижението в креатининовия клирънс на пациента:

Поддържаща доза на всеки 12 часа =

(наблюдаван CrCl в ml/min x изчислената натоварваща доза в mg)

нормален CrCl в ml/min

(CrCl = креатининов клирънс)

Алтернативно, ориентировъчно за изчисляване на понижената доза при 12-часови интервали на дозиране (при пациенти, чиито стойности на серумен креатинин в стабилно състояние са известни) може да се раздели обичайната препоръчителна доза на серумния креатинин на пациента.

Горепосочените схеми на дозиране не са предназначени да служат за категорични препоръки, а предоставят указания за дозиране, когато измерването на серумните концентрации на амикацин не е възможно.

Тъй като по време на лечението може да се влоши бъбречната функция, трябва често да се проследява серумния креатинин, а режимът на дозиране да се изменя, когато е необходимо.

Интраперitoneално приложение

След дрениране на установен перитонит или след заразяване на перитонеума поради излив на фекалии по време на операция амикацин може да се използва в концентрация 0,25% (2,5 mg/ml) като иригант след излизане от анестезията. Ако въвеждането ще се прави при възрастни, единична доза от 500 mg се разрежда с 20 ml стерилна дестилирана вода и може да се вика през полиетиленовия катетър, зашит в раната при затварянето. Ако е възможно въвеждането трябва да се отложи докато пациентът изцяло се възстанови от действието на анестезията и на миорелаксантите.

Други пътища на въвеждане

В концентрация 0,25% амикацин може да се използва задоволително като иригиращ разтвор в кухината на абсцес, плеврата, перитонеума и мозъчни стомахчета.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Анамнеза за свръхчувствителност или сериозни токсични реакции към аминогликоzиди могат да направят употребата на аминогликоzиди противопоказана, поради известната кръстосана свръхчувствителност на пациентите към лекарства от този клас.

Миастения гравис.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за употреба



Необходимо е внимание при пациенти с увредена бъбречна функция или установено нарушение на слуха или вестибуларния апарат. Пациентите, лекувани с парентерални аминогликозиди, трябва да бъдат под постоянно клинично наблюдение поради потенциалните ототоксичност и нефротоксичност, свързани с тяхната употреба. Не е установена безопасността при периоди на лечение по-дълги от 14 дни. Предупрежденията относно дозата и подходящата хидратация трябва да бъдат съблюдавани.

При пациенти с увредена бъбречна функция или намалена гломерулна филтрация, бъбречната функция трябва бъде оценена посредством обичайните методи преди лечението и периодично по време на лечението. Дневните дози трябва да се намалят и/или да се удължи интервалът между дозите в съответствие със серумните концентрации на креатинина, за да се избегне натрупване на абнормно високи кръвни нива и да се сведе до минимум риска от ототоксичност. Редовното проследяване на серумните концентрации на лекарството е от особено значение при пациенти в старческа възраст, при които може да е налице понижена бъбречна функция, която може да не е видима при резултатите от рутинните изследвания като урея в кръвта и серумен креатинин.

Ако се очаква лечението да продължи седем дни или повече при пациенти с бъбречна недостатъчност или 10 дни при другите пациенти, трябва да се направи аудиограма преди започването му. Лечението с амикацин трябва да се спре, ако се појви тинитус или субективна загуба на слуха, или ако последващите аудиограми показват значителна загуба на високочестотен отговор.

Невротоксичност/ Ототоксичност

Невротоксичност, проявена като вестибуларна и/или билатерална слухова ототоксичност, може да се појви при пациенти, лекувани с аминогликозиди. Рискът от индуцирана от аминогликозидите ототоксичност е по-висок при пациенти с увредена бъбречна функция и при тези, които получават високи дози, или при тези, които са на лечение за по-дълго от 5-7 дни. Обичайно първо се появява глухота към високите тонове и тя може да бъде установена само при аудиометрично изследване. Може да се појви вертиго и то може да е признак за вестибуларно нарушение. Другите пројави на невротоксичност могат да включват скованост, мравучкане по кожата, мускулни потрепвания и конвулсии. Рискът от ототоксичност, причинена от аминоглициди се повишава с повишаване степента на експозицията към постоянно високи пикови или високи серумни концентрации. Пациентите, които развият кохлеарно или вестибуларно увреждане може да не проявяват симптоми по време на лечението, които да ги предупредят за развиващото на токсичност на осмия черепно-мозъчен нерв, а общата или частична необратима билатерална глухота или инвалидизиращо вертиго може да се појви след преустановяване на лечението. Причинената от аминогликозиди ототоксичност обичайно е обратима.

Приложението на амикацин при пациенти с анамнеза за алергия към аминогликозиди или при пациенти, които може да имат субклинични бъбречно увреждане или увреда на осми черепно-мозъчен нерв, предизвикани от предишно приложение на нефротоксични и/или ототоксични продукти като стрептомицин, дихидрострептомицин, гентамицин, тобрамицин, канамицин, беканамицин, неомицин, полимицин В, колистин, цефалоридин или виомицин трябва да се обмисли внимателно, тъй като токсичността може да е адитивна.

При тези пациенти амикацин трябва да се прилага само, ако по предварителна терапевтични ползи надвишават възможните рискове.



Съществува повишен риск от ототоксичност при пациенти с митохондриални ДНК мутации (по-специално нуклеотид 1555 А до G субституция в 12S рРНК гена), дори ако серумните нива на аминогликозидите са в рамките на препоръчителните граници по време на лечението. При такива пациенти трябва да се обмислят алтернативни възможности за лечение.

При пациенти с фамилна анамнеза за съответни мутации или индуцирана от аминогликозиди загуба на слух трябва да се обмислят алтернативни възможности за лечение или генетични изследвания преди приложение.

Невромускулна токсичност

Невромускулна блокада и респираторна парализа са съобщавани след парентерално инжектиране, подкожно вливане (като ортопедична или коремна иригация или локално лечение на емпием) и след перорално приложение на аминогликозиди. Вероятността за респираторна парализа трябва да се обмисли при приложение на аминогликозиди, независимо от начина на приложение, особено при пациенти, които приемат анестетици, невромускулни блокери (вижте точка 4.5), или при пациенти, които получават голям брой трансфузии на цитрат-антикоагулирана кръв. При поява на невромускулна блокада калциевите соли са в състояние да възстановят състоянието при дихателната парализа, но може да се наложи механично асистирано дишане. Невромускулна блокада и мускулна парализа са наблюдавани при лабораторни животни, които получават високи дози амикацин.

Амикацин не трябва да се прилага при пациенти с миастения гравис. Аминогликозидите трябва да се използват с внимание при пациенти с мускулни нарушения като паркинсонизъм, тъй като тези лекарства могат да обострят мускулната слабост заради потенциалния си лечебноподобен ефект върху невромускулните връзки.

Бъбречна токсичност

Аминогликозидите са потенциално нефротоксични. Бъбречната токсичност не зависи от пиковата плазмена концентрация (C_{max}). Рискът от нефротоксичност е по-висок при пациенти с увредена бъбречна функция и при тези, които получават високи дози, или при тези на продължително лечение. Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани по време на лечението и бъбречната функция трябва да бъде оценявана с обичайните методи преди започване на лечение и ежедневно в хода на лечението. Понижаване на дозата е необходимо, ако се появят доказателства за бъбречна дисфункция като цилиндрурия, наличие на левкоцити или еритроцити, албуминурия, понижен креатининов клирънс, понижено специфично тегло на урината, повищено азотно съдържание в кръвта, повишен серумен креатинин и олигурия. Ако азотемията се засили или, ако обемът на урина постепенно намалява, лечението трябва да бъде преустановено. Пациентите в старческа възраст може да имат намалена бъбречна функция, която може да не е видима при рутинното проследяване като азотно съдържание в кръвта и серумен креатинин. Установяване на креатининовия клирънс може да е от по-голяма полза.

Проследяването на бъбречната функция при пациенти в старческа възраст по време на лечение с аминогликозиди е от особена важност.

Бъбречната функция и тази на осмия черепно-мозъчен нерв трябва да бъдат проследявани отблизо, особено при пациенти с известно или подозирano бъбречно увреждане в началото на лечението, както и при тези, чиято бъбречна функция в началото е нормална. Серумните концентрации на амикацин трябва да бъдат проследявани, когато е възможно, за да се обезпечат адекватни нива и да се избегнат потенциално токсични нива. Урината трябва да



бъде изследвана за понижено специфично тегло, повишена екскреция на протеини и наличие на клетки или седимент. Азотът в кръвта, серумният креатинин или креатининовият клирънс трябва да бъда измервани периодично. Когато е възможно трябва да се извършват серийни аудиограми при пациенти, които са достатъчно възрастни, за да бъдат изследвани, особено при високорискови пациенти. Доказателства за ототоксичност (замаяност, вертиго, тинитус, кънтене в ушите и загуба на слух) или нефротоксичност налагат преустановяване на лечението или адаптиране на дозата.

Съвместното и/или последващо системно, перорално или кожно приложение на други нефротоксични продукти, в частност бацитрацин, циспластин, амфотерицин В, цефалоридин, паромомицин, виомицин, полимиксин В, колистин, ванкомицин или други аминогликозиди трябва да се избягва. Други фактори, които могат да повишат риска от токсичност са напредналата възраст и дехидратацията.

Инактивирането на аминогликозида е клинично значимо само при пациенти с тежко увреждане на бъбрената функция. Инактивирането може да продължи в проби на телесни течности, които са взети за анализ, което ще доведе до невярно разчитане на резултатите. Такива преби трябва да бъдат обработвани подходящо (анализирани своевременно, замразени или обработени с бета-лактамаза).

Алергични реакции

Флаконите амикацин сулфат съдържат натриев метабисулфит (Е223) – сулфит, който може да причини алергични реакции, включително анафилактични симптоми и животозастрашаващи или не толкова тежки астматични епизоди при някои предразположени пациенти. Общата честота на сулфитна чувствителност в общата популация е нечеста и най-вероятно ниска. Сулфитната чувствителност се наблюдава по-често при субекти с астма, отколкото при такива без астма.

Друго

При хирургични процедури аминогликозидите се абсорбират бързо и почти изцяло, когато са приложени локално, освен в пикочния мехур. Необратима глухота, бъбренча недостатъчност и смърт поради невромускулна блокада са съобщавани след иригирание на аминогликозиди както в малки, така и в големи оперативни полета.

Както и при други антибиотици, приложението на амикацин може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. Ако това се случи, трябва да бъде започнато подходящо лечение.

Аминогликозидите трябва да се прилагат внимателно при преждевременно родени и новородени деца поради бъбрената незрялост на тези пациенти, водеща до удължаване на серумния полуживот на тези лекарства.

Макуларно инфалциране, понякога водещо до постоянна загуба на зрението е съобщавано след интравенозно приложение (инжектиране в окото) на амикацин.

Педиатрична популация

Аминогликозидите трябва да се прилагат внимателно при преждевременно родени и новородени деца поради бъбрената незрялост на тези пациенти, водеща до удължаване на серумния полуживот на тези лекарства.

Интраперitoneалното приложение на амикацин не се препоръчва при малки деца.



Селемицин 100 mg/2 ml инжекционен/ инфузионен разтвор съдържа 0,13 mmol натрий на 2 ml. Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.e. се счита, че не съдържа натрий.

Селемицин 250 mg/2 ml инжекционен/ инфузионен разтвор съдържа 0,33 mmol натрий на 2 ml. Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.e. се счита, че не съдържа натрий.

Селемицин 500 mg/2 ml инжекционен/ инфузионен разтвор съдържа 0,65 mmol натрий на 2 ml. Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg), т.e. се счита, че не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трябва да се избягва едновременно или регулярно приложение с други потенциално невротоксични, ототоксични или нефротоксични лекарства, особено важно е да бъдат избягвани бацитрацин, циспластин, амфотерицин В, циклоспорин, таクロлимуз, цефалоридин, паромомицин, виомицин, полимиксин В, колистин, ванкомицин или други аминогликозиди, приложени системно или локално, тъй като те имат потенциал за адитивни ефекти. След съвместно парентерално приложение на аминогликозидни антибиотици и цефалоспорини е съобщавана повишена честота на нефротоксичност. Съвместната употреба на цефалоспорини може да доведе до погрешно отчитане на повищени нива на серумен креатинин. Когато това не е възможно е необходимо внимателно проследяване. Рискът от ототоксичност се повишава, когато амикацин се използва заедно с бързо действащи диуретици, главно когато диуретикът се прилага интравенозно. Диуретиците могат да засилят аминогликозидната токсичност като повишат концентрациите на антибиотика в серума и тъканите. Подобни продукти са фуроземид и етакринова киселина, която сама по себе си е ототоксичен агент. Може да се получи необратима глухота.

При пациенти под влияние на анестетици или миорелаксанти (включително етер, халотан, D-тубокуарин, сукцинилхолин, декаметониум, атракуриум, рокуроний, векуроний или при пациенти, които получават голям брой трансфузии на цитрат-антикоагулирана кръв) не се препоръчва приложение на амикацин, тъй като може да настъпи невромускулна блокада и последваща респираторна депресия. В случай на блокада, калциевите соли могат да възстановят обичайното състояние.

Индометацин може да повиши плазмената концентрация на амикацин при новородени.

При пациенти с тежко увреждане на бъбрената функция може да се прояви намалена активност на аминогликозидите, ако те се приемат съвместно с лекарства от типа на пеницилин.

In vitro смес от аминогликозиди и бета-лактамни антибиотици (пеницилини или цефалоспорини) може да доведе до съществено взаимно инактивиране. Понижаване на серумната активност може да се появи и когато аминогликозид или производно на пеницилин лекарство се приемат *in vivo* по различен път. Инактивирането на аминогликозида е клинично значимо само при пациенти с тежко увреждане на бъбрената функция. Инактивирането може да продължи в проби на телесни течности, които са взети за анализ, което ще доведе до невярно разчитане на резултатите. Такива проби трябва да



бъдат обработвани подходящо (анализирани своевременно, замразени или обработени с бета-лактамаза).

Съществува повишен риск от хипокалиемия, когато аминогликозидите се приемат съвместно с бифосфонати.

Съществува повишен риск от нефротоксичност и вероятна ототоксичност, когато аминогликозидите се приемат съвместно с платинови съединения.

Съвместно приложен тиамин (витамин B1) може да бъде разрушен от реактивния натриев метабисулфит на амикацин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Амикацин трябва да бъде приложен при бременни жени и новородени само когато това е абсолютно необходимо и под лекарско наблюдение (вижте точка 4.4).

Налични са ограничени данни от употреба на аминогликозиди при бременност. Аминогликозидите могат да причинят увреждане на плода. Аминогликозидите преминават през плацентата и са налични съобщения за тотална, необратима, билатерална вродена глухота при деца, чиито майки са получили стрептомицин по време на бременността. Въпреки че не са съобщавани нежелани реакции по отношение на плода или новороденото при бременни жени, лекувани с други аминогликозиди, потенциалът за увреждане е наличен. Ако амикацин се използва по време на бременност или, ако пациентката забременее докато е на лечение с продукта, тя трябва да бъде уведомена за възможния риск за плода.

Кърмене

Не е известно дали амикацин се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се спре кърменето или да се преустанови лечението.

Фертилитет

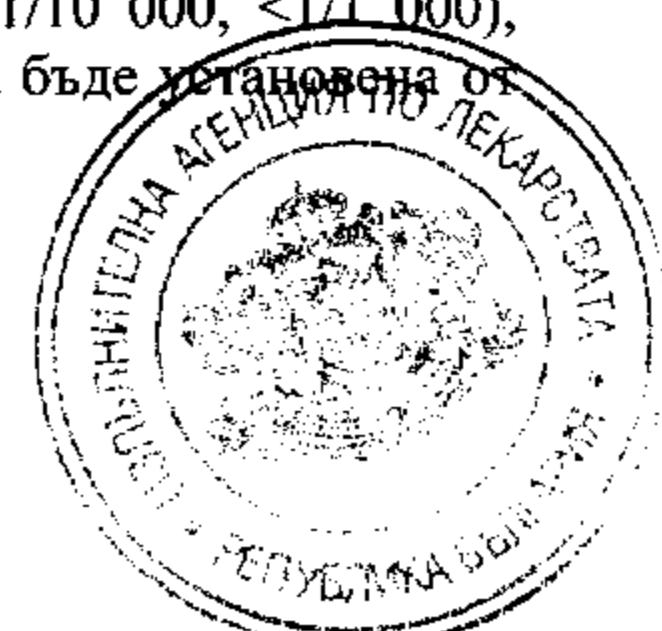
При репродуктивни проучвания с мишки и плъхове не са докладвани ефекти по отношение на фертилността или фетална токсична.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания относно ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. Способността за шофиране и работа с машини може да бъде нарушена поради възникването на някои нежелани реакции (вижте точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции са представени по система орган клас, съобразно MedDRA, и честота, като са използвани следните категории за честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100, < 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (честотата не може да бъде установена от наличните данни).



<i>Система орган клас</i>	<i>Честота</i>	<i>Описание по MedDRA</i>
Инфекции и инфестации	Нечести	Суперинфекции и колонизация с резистентни бактерии или дрожди ^a
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Анемия, еозинофилия
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Анафилактичен отговор (анафилактична реакция, анафилактичен шок и анафилактоидна реакция), свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Редки	Хипомагнезиемия
Нарушения на нервната система	С неизвестна честота	Парализа ^a ,
	Редки	Тремор ^a , парестезия ^a , главоболие, нарушено равновесие ^a
Очни нарушения	Редки	Слепота ^b , инфаркт на ретината ^b
Нарушения на ухoto и лабиринта	Редки	Тинитус ^a , хилоакузис ^a
	С неизвестна честота	Глухота ^a , невросензорна глухота ^a
Съдови нарушения	Редки	Хипотония
Респираторни, гръден и медиастинални нарушения	С неизвестна честота	Апнея, бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Гадене, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Обрив
	Редки	Пруритус, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система, съединителната тъкан и костите	Редки	Артракгия, мускулни потрепвания ^a
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	С неизвестна честота	Остра бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия, клетки в урината ^a
	Редки	Олигурия ^a , повишени нива на креатинин в кръвта ^a , албуминурия ^a , азотемия ^a , наличие на червени кръвни клетки в урината ^a , наличие на бели кръвни клетки в урината ^a
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Редки	Пирексия

^a Вижте точка 4.4.



^b Амикацин не е разработен за приложение в стъкловидното тяло. Слепота и инфаркт на ретината са съобщавани след приложение на амикацин в стъкловидното тяло (инжектиране в окото).

Всички аминогликозиди имат потенциал да предизвикат ототоксичност, бъбречна токсичност и невромускулна блокада. Тези токсичности се проявяват по-често при пациенти с бъбречно увреждане, пациенти, лекувани с други ототоксични или нефротоксични лекарства, и при пациенти, лекувани за дълъг период и/или с по-високи дози от препоръчените (вижте точка 4.4).

Промените в бъбречната функция обикновено са обратими при преустановяване на лечението.

Токсичните ефекти върху осмият черепно-мозъчев нерв могат да причинят загуба на слуха, загуба на равновесие или и двете. Амикацин основно засяга слуха. Кохлеарните нарушения включват загуба на слуха към високите честоти и обикновено се появяват преди клиничната загуба на слуха да може да се установи с аудиометрично изследване (вижте точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/ риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изиска да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ №8
1303 София
Тел.: +359 28903417
Уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

В случай на предозиране е налице общ риск от нефро-, ото- и невротоксични (невромускулна блокада) реакции. Невромускулната блокада с респираторен арест се нуждае от подходящо лечение, включително приложение на йонизиран калций (например като глюкунат или лактобионат в 10-20% разтвор) (вижте точка 4.4). В случай на предозиране или токсична реакция, перitoneалната диализа или хемодиализата ще спомогнат за елиминиране на амикацин от кръвта.

Нивата на амикацин се понижават също при продължителна артериовенозна хемофильтрация. При новородени може да се има предвид обменно кръвопреливане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антибактериални продукти за системно приложение
аминогликозидни антибактериални продукти, други аминогликозиди, АТС код J01CB06



Амикацин сулфат е аминогликозиден антибиотик, активен срещу широк спектър от Грам-отрицателни микроорганизми, включително *Pseudomonas* spp., *Escherichia coli*, индол-положителни и индол-отрицателни *Proteus* spp., *Klebsiella-Enterobacter_serratia* spp., *Salmonella*, *Shigella*, *Minea-Herallae*, *Citrobacter Freundii* и *Providencia* spp.

Много от резистентните на гентамицин и тобрамицин Грам-отрицателни микроорганизми могат да покажат чувствителност към амикацин *in vitro*. Основният чувствителен на амикацин Грам-отрицателен микроорганизъм е *Staphylococcus aureus*, включително метицилин-резистентните щамове. Амикацин има известна активност срещу други Грам-положителни микроорганизми, включително определени щамове *Streptococcus pyogenes*, *Enterococci* и *Diplococcus pneumoniae*.

5.2 Фармакокинетични свойства

Амикацин бързо се резорбира след интрамускулно инжектиране. Максимални плазмени концентрации приблизително 11 mg/L и 23 mg/L се достигат един час след интрамускулни дози съответно от 250 mg и 500 mg, и 10 часа след инжектиране намаляват до около 2 µg/ml.

Двадесет процента или по-малко се свързват със серумните протеини, а серумните концентрации остават в бактерицидни граници при чувствителни микроорганизми в продължение на 10 до 12 часа.

Амикацин бързо преминава чрез дифузия през екстрацелуларните течности и се отделя в урината непроменен основно чрез гломерулна филтрация. Полуживотът при индивиди с нормална бъбречна функция е два до три часа.

След интрамускулно приложение на доза от 250 mg около 65% се екскретира в рамките на 6 часа, а 91% в рамките на 24 часа. Концентрациите в урината са средно 563 µg/ml през първите 6 часа и 163 mg/L след 6 до 12 часа. Средните концентрации в урината след доза от 500 mg интрамускулно са 832 µg/ml през първите 6 часа.

Единични дози от 500 mg, приложени при възрастни с нормална бъбречна функция като интравенозна инфузия за период от 30 минути водят до средни максимални серумни концентрации от 38 µg/ml в края на инфузията. Многократните инфузии не водят до натрупване на лекарството.

След парентерално приложение амикацин се открива в церебро-спиналната течност, плевралната течност, амниотичната течност и в перitoneалната кухина.

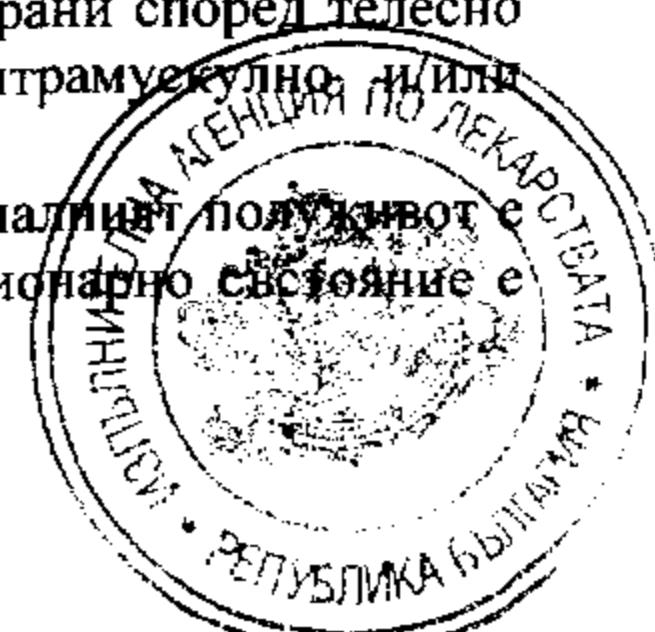
Данните от проучване с многократно дневно дозиране показват, че нивата в спиналната течност при деца с нормална бъбречна функция са приблизително 10 до 20% от серумните концентрации и могат да достигнат 50% при менингит.

Интрамускулно и интравенозно приложение

При новородени и основно при преждевременно родени бебета елиминирането на амикацин е намалено.

При едно проучване при новородени (1-6 дни след раждането), групирани според телесно тегло (<2000, 2000-3000 и >3000 g), амикацин е прилаган интрамускулно и/или интравенозно в доза 7,5 mg/kg.

Клирънсът при новородени с тегло >3000 g е 0,84 ml/min/kg, а терминалният полуживот е около 7 часа. В тази група началният обем на разпределение в стационарно състояние е



съответно 0,3 ml/kg и 0,5 mg/kg. В групата с по-ниско телесно тегло клирънсът/kg е по-нисък, а полуживотът е по-продължителен. Многократно дозиране на всеки 12 часа във всички групи по-горе не показва акумулиране след 5 дни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Няма нова значима информация.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев цитрат дихидрат

Натриев метабисулфит

Концентрирана сърна киселина

Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Амикацин е несъвместим с някои пеницилини и цефалоспорини, амфотерицин хлоротиазид натрий, еритромицин глүцептат, хепарин, нитрофурантоин натрий, фенитоин натрий, тиопентал натрий и варфарин натрий, и в зависимост от състава и концентрацията на носителя, тетрациклини, витамини от група В с витамин С и калиев хлорид.

В някои случаи, Селемицин може да е показан за едновременно лечение с други антибиотици при смесени или суперинфекции. При подобни случаи Селемицин не трябва физично да се смесва с друг антибиотик в спринцовки, инфузционни бутилки или никакво друго пособие. Всеки продукт трябва да се прилага отделно.

6.3 Срок на годност

18 месеца

Срок на годност след разтваряне: 24 часа

6.4 Специални условия на съхранение

Преди първа употреба:

Да се съхранява под 25°C в оригиналната опаковка. Да не се замразява или съхранява в хладилник.

След разтваряне:

След разреждане с 0,9% натриев хлорид и 5%-ен разтвор на глюкоза е установена химична и физична стабилност за 24 часа при температура под 25°C.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено няма да надвишава 24 часа при 2 до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.5 Вид и съдържание на опаковката и специални приспособления, приложение или имплантиране



Безцветни, стъклени ампули Тип I (Ph.Eur) с капацитет от 2 ml, които са поставени в PVC вложки, запечатани с PE фолио (peel-off foil) по 10 или 100 ампули и опаковани в картонени кутии.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Само за еднократна употреба. Всяко неизползвано количество трябва да се изхвърли.
Разтворът може да потъмне от безцветен до бледо жълт, но това не означава загуба на потентност.
Неизползваният лекарствен продукт или опадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Medochemie Ltd., 1-10 Constantinooupolenos str., 3011 Limassol, Кипър

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Селемицин 100 mg/2 ml:

Рег. №: 20130379

Селемицин 250 mg/2 ml:

Рег. №: 20130380

Селемицин 500 mg/2 ml:

Рег. №: 20130360

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 31 октомври 2013 г.

Дата на последно подновяване: 12 декември 2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

03/2023

