

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20110131/32
Разрешение №	71050-3 30-01-2026
BG/MA/MP	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амикацин Б. Браун 5 mg/ml инфузионен разтвор
Амикацин Б. Браун 10 mg/ml инфузионен разтвор

амикацин

Amikacin B. Braun 5 mg/ml solution for infusion
Amikacin B. Braun 10 mg/ml solution for infusion

amikacin

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

5 mg/ml разтвор за интравенозна инфузия:

1 ml от инфузионния разтвор съдържа 5 mg амикацин (amikacin), под формата на амикацинов сулфат (amikacin sulphate).

1 бутилка от 100 ml съдържа 500 mg амикацин (amikacin) (под формата на амикацинов сулфат (amikacin sulphate)).

10 mg/ml разтвор за интравенозна инфузия:

1 ml от инфузионния разтвор съдържа 10 mg амикацин (amikacin), под формата на амикацинов сулфат (amikacin sulphate).

1 бутилка от 100 ml съдържа 1 000 mg амикацин (amikacin) (под формата на амикацинов сулфат (amikacin sulphate)).

Помощни вещества с известно действие

Всеки 100 ml съдържат 15 mmol (354 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Прозрачен безцветен воден разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За лечение на следните тежки инфекции, причинени от бактерии, които са чувствителни към амикацин (вж. точка 5.1), когато по-слабо токсичните антимикробни средства не са ефективни:

- Нозокомиални инфекции на долните дихателни пътища, включително тежка пневмония,
- Интраабдоминални инфекции, включително перитонит,
- Усложнени и рецидивиращи инфекции на пикочните пътища,
- Инфекции на кожата и меките тъкани, включително инфекции при рани от изгаряния,
- Бактериален ендокардит,
- Постоперативни интраабдоминални инфекции

Амикацин Б. 5 mg/ml, 10 mg/ml инфузионен разтвор може също да бъде използван при лечение на пациенти с бактериемия, която възниква във връзка с или се подозира, че е свързана с която и да е от инфекциите, изброени по-горе.



Амикацин Б. Браун 5 mg/ml, 10 mg/ml инфузионен разтвор обичайно се използва в комбинация с други подходящи антибиотици, за да покрие бактериалния спектър, срещан при съответната инфекция.

Трябва да се имат предвид официалните указания за правилна употреба на антибактериалните средства.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Телесното тегло на пациента преди лечението трябва да бъде определено, за да се изчисли правилната доза.

Точността на дозиране се подобрява, ако Амикацин Б. Браун 5 mg/ml и 10 mg/ml инфузионен разтвор се прилага с инфузионна помпа.

За да се избегне предозиране, особено при деца, трябва да се избере най-подходящата налична концентрация.

Мониториране на лекарствената концентрация

Състоянието на бъбречната функция трябва да бъде определено чрез измерване на концентрацията на серумния креатинин или изчисляване на клирънса на ендогенния креатинин. Определянето за тази цел на кръвната азот урея (BUN) е по-малко надеждно. Периодично по време на лечението трябва да се прави преоценка на бъбречната функция.

Когато е възможно, трябва да се измерват концентрациите на амикацин в серума, за да се осигурят адекватни, но не прекомерни нива. Желателно е периодично, по време на лечението да се измерват както върховете, така и най-ниските серумни концентрации.

Върхови концентрации (30-90 минути след инжекция) над 35 mcg/mL и най-ниски концентрации (непосредствено преди следващата доза) над 10 mcg/mL трябва да се избягват.

Дозировката трябва да се коригира според показанията.

При пациенти с нормална бъбречна функция, може да се използва дозиране един път дневно; в такива случаи върховете концентрации могат да надвишават 35 микрограма/ml.

Мониторирането на плазмените концентрации е силно препоръчително при пациенти с бъбречно увреждане.

Продължителност на лечението

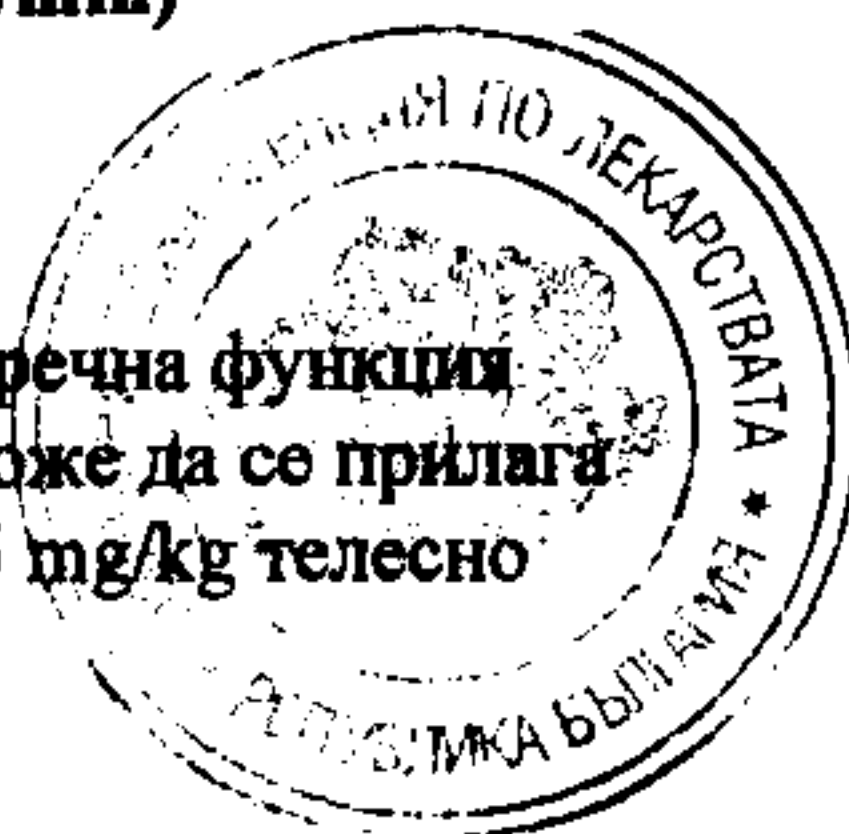
Общата продължителност на лечението трябва да бъде ограничена от 7 до 10 дни, в зависимост от тежестта на инфекцията. При тежки и усложнени инфекции, при които лечението с амикацин надвишава 10 дни, трябва да се прецени дали лечението да продължи, тъй като евентуалното продължаване на лечението изисква допълнително да се проследяват серумните нива на амикацин, бъбречната, слуховата и вестибуларната функции.

Пациентите с инфекции, причинени от чувствителни микроби, трябва да се повлияят от терапията в рамките на 24 до 48 часа с препоръчания дозов режим. Когато не се наблюдава определен клиничен отговор в рамките на три до пет дни, терапията трябва да бъде преустановена и да се провери отново антибиотичната чувствителност на външния организъм. Неуспехът на терапията може да се дължи на резистентност на организма или на наличието на септични огнища, изискващи хирургично дрениране.

Пациенти с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 60 ml/min)

Възрастни, юноши и деца над 12 години (с телесно тегло над 33 kg):

Препоръчителната интравенозна доза за възрастни и юноши с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 60 ml/min) е 15 mg/kg телесно тегло на ден, която може да се прилага като еднократна дневна доза или да бъде разделена в 2 равни приема, т.е. 7,5 mg/kg телесно тегло на всеки 12 часа.



Общата дневна доза не трябва да надвишава 1,5 g. При ендокардит и при фебрилни пациенти с неутропения дозирането трябва да бъде два пъти дневно, тъй като липсват достатъчно данни в подкрепа на еднократното дневно дозиране.

Кърмачета, малки деца и деца (от 4 седмици до 12 години):

Препоръчителната интравенозна доза (при бавна интравенозна инфузия) при деца с нормална бъбречна функция е 15-20 mg/kg ТТ/ден, която може да се приложи като 15-20 mg/kg ТТ един път дневно или като 7,5 mg/kg ТТ на всеки 12 часа. При ендокардит и при фебрилни пациенти с неутропения дозирането трябва да бъде два пъти дневно, тъй като липсват достатъчно данни в подкрепа на еднократното дневно дозиране.

Новородени:

Първоначална натоварваща доза от 10 mg/kg ТТ, последвана от 7,5 mg/kg ТТ на всеки 12 часа (вж. Точки 4.4 и 5.2).

Недоносени бебета

Препоръчителната доза при недоносени бебета е 7,5 mg/kg ТТ на всеки 12 часа (вж. Точки 4.4 и 5.2).

Инфузионни обеми при пациенти с нормална бъбречна функция:

Амикацин 5 mg/ml (100 ml = 500 mg)													
	2,5 k g	5 kg	10 k g	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg			
Амикацин в mg/kg ТТ													
7,5	3,75	7,50	15,0 0	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00			ml
15	7,50	15,0 0	30,0 0	37,50	60,00	90,00	120,00	150,0 0	180,00	210,00			
20	10,0 0	20,0 0	40,0 0	50,00	80,00	120,0 0	160,00	200,0 0	240,00	280,00			
Телесно тегло													
Амикацин 10 mg/ml (100 ml = 1 000 mg)													
	2,5 k g	5 kg	10 k g	12,5 kg	20 kg	30 kg	40 kg	50 kg	60 kg	70 kg			
Амикацин в mg/kg ТТ													
7,5	1,88	3,75	7,50	9,38	15,00	22,50	30,00	37,50	45,00	52,50			ml
15	3,75	7,50	15,0 0	18,75	30,00	45,00	60,00	75,00	90,00	105,00			
20	5,00	10,0 0	20,0 0	25,00	40,00	60,00	80,00	100,0 0	120,00	140,00			

Максимална дневна доза:

Общата дневна доза по всички пътища на приложение не трябва да надвишава 15-20 mg/kg ТТ / ден.

Поради изискването за коригиране на дозата веднъж дневно дозировката на амикацин не се препоръчва за пациенти с отслабен имунитет, бъбречна недостатъчност, муковисцидоза, асцит, пациенти с обширни изгаряния (повече от 20 % от кожата), пациенти в напреднала възраст и при бременност.

Пациенти с увредена бъбречна функция (креатининов клирънс < 60 ml/min)



Еднократното дневно приложение на амикацин не се препоръчва при пациенти с нарушения на бъбречната функция (креатининов клирънс < 60 ml/min), тъй като тези пациенти ще бъдат с протрахирана експозиция на високи минимални концентрации. Вижте по-долу корекцията на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция.

При пациенти с увредена бъбречна функция, които получават обичайно двукратно или трикратно дневно дозиране, когато е възможно следва да се мониторира серумните концентрации на амикацин чрез подходящ метод за анализ. Дозите трябва да се коригират при пациенти с увредена бъбречна функция или чрез прилагане на нормални дози през удължени интервали от време или чрез прилагане на намалени дози през фиксирани интервали от време, за да се избегне натрупване на амикацин.

И двата метода се базират на креатининовия клирънс или стойностите на серумния креатинин на пациента, тъй като е установено, че те корелират с полуживота на аминогликозида при пациенти с намалена бъбречна функция. Тези схеми на дозиране трябва да се използват при внимателно лабораторно и клинично наблюдение на пациента и следва да се променят съответно, включително и при прилагане на диализа.

Удължаване на интервала на дозиране при нормални дози

Ако не разполагате със стойност за креатининовия клирънс и състоянието на пациента е стабилно, интервалът на дозиране в часове за нормална единична доза (т.е. която би била давана на пациент с нормална бъбречна функция при схема два пъти дневно, 7,5 mg/kg) се изчислява като 9 пъти серумното ниво на креатинина. Ако, например, концентрацията на креатинина е 2 mg/100 ml, тогава препоръчителната индивидуална единична доза (7,5 mg/kg телесно тегло) трябва да се прилага на всеки $2 \times 9 = 18$ часа.

Намаляване на дозата при нормални интервали на дозиране

Ако няма на разположение методи за анализ на серума, а състоянието на пациента е стабилно, стойностите на серумния креатинин и креатининовия клирънс са най-достъпните показатели за степента на бъбречното увреждане, които да бъдат използвани като указание за дозировката. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и известен креатининов клирънс, натоварващата доза е амикацин 7,5 mg/kg телесно тегло. Поддържащата доза, давана през интервали от 12 часа, трябва да се намали пропорционално на намаляването на креатининовия клирънс на пациента и се изчислява по формулата:

$$\text{намалена доза амикацин} = \frac{\text{креатининов клирънс}_{\text{текущ}} [\text{ml/min}]}{\text{креатининов клирънс}_{\text{нормален}} [\text{ml/min}]} \times \text{изчислена натоварваща доза амикацин} [\text{mg}]$$

Като упътване можете да използвате стойностите, дадени в следващата таблица

Креатининов клирънс [ml/min]	Дневна доза амикацин [mg/kg телесно тегло на ден]	Доза амикацин на 12 часа за пациент със 70 kg телесно тегло [mg]
50 – 59	5,4 – 6,4	186 – 224
40 – 49	4,2 – 5,4	147 – 186
30 – 39	3,2 – 4,2	112 – 147
20 – 29	2,1 – 3,1	77 – 112
15 – 19	1,6 – 2,0	56 – 77

Горните схеми на дозиране не са предназначени за нетърпящи промени препоръки, а по-скоро се дават като насоки за дозиране, когато няма условия за измерване нивата на амикацин.



Алтернативен груб метод за определяне на намалената доза при дванадесет часови интервали (за пациенти, чиито равновесни стойности на серумния креатинин не са известни) е да се раздели нормално препоръчителната доза на серумния креатинин на пациента.

Пациенти на хемодиализа или перитонеална диализа

Хемодиализата лесно пречиства кръвта от амикацин, над 90% от дозата се изчистват в рамките на 4 часа.

При пациенти с анурия се прилага нормална начална доза (7,5 mg/kg). Следващите дози, приложени след хемодиализа, ще бъдат около 2,5 до 3,75 mg/kg.

Проследяването на серумните нива е от съществено значение.

Пациенти, подложени на перитонеална диализа

Той е далеч по-малко ефективен, 30% от дадена доза може да се извлече само за 12 часа.

Дозиране веднъж дневно

В клинични ситуации с увеличен обем на разпределение, първата доза, натоварващата доза, ще бъде между 20 и 30 mg/kg и след това трябва да се адаптира според C_{max}.

Други специални групи пациенти.

Пациенти в старческа възраст.

Пациентите в старческа възраст може да се нуждаят от по-ниски дози амикацин, в сравнение с по-младите пациенти, за да се постигнат терапевтични плазмени концентрации. Когато е възможно, ще се оцени Вашата бъбречна функция и Вашата доза ще се коригира, ако това е необходимо.

Пациенти с тежко затлъстяване

Амикацинът се разпространява слабо в мастната тъкан

За пациенти със затлъстяване се препоръчва да се изчисли дозата на базата на коригирано тегло.

Формула за изчисляване на теглото, която трябва да се има предвид, за да се определи дозата при пациенти със затлъстяване (P1):

$$P1 = PI + (PA - PI) \times 0.4$$

PI = идеално тегло

PA = текущо тегло

Максималната доза от 1,5 g на ден не трябва да се надвишава.

Пациенти с асцит

Трябва да се прилагат по-високи дози, за да се постигнат адекватни серумни концентрации, като се има предвид относително по-голямото разпределение в извънклетъчната течност.

Начин на приложение

Интравенозно приложение.

Препоръчителната продължителност на една инфузия при възрастни е 30 минути, но може да продължи до 60 минути.

При педиатрични пациенти е нормално разтворът да се инфузира за интервал от 30 до 60 минути. Новородените трябва да получават инфузията за 1 до 2 часа.

Това е готова за употреба форма, която не трябва да се разрежда преди прилагане и която е само за еднократна употреба.



4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към амикацин или други аминогликозиди или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Анамнеза за свръхчувствителност или сериозни токсични реакции към аминогликозиди може да направят противопоказано приложението на всякакви аминогликозиди, поради известната кръстосана чувствителност на пациентите към лекарствата от този клас.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се внимава при прилагане на пациенти с:

- бъбречно увреждане;
- увреждане на слуха или вестибуларния апарат;
- невромускулни заболявания (напр. миастения гравис, паркинсонизъм, тъй като мускулната слабост може да се усили поради потенциалния кураре-подобен ефект на аминогликозидите върху невромускулните синапси) и
- тези, които са лекувани с друг аминогликозид непосредствено преди амикацина.

Пациенти, лекувани с парентерални аминогликозиди, трябва да бъдат под непрекъснато клинично наблюдение, тъй като съществува потенциал за ототоксичност и нефротоксичност, свързани с тяхната употреба.

Токсичните ефекти на аминогликозидите, включително амикацин, са по-чести при пациенти с бъбречни увреждания, ако се прилагат високи дози и ако се удължи продължителността на лечението.

Не е установена безопасността при лечение за периоди, по-дълги от 14 дни.

Други фактори, които увеличават риска от аминогликозидна токсичност, включват напредналата възраст и дехидратацията.

Невро/ототоксичност

Невротоксичност, проявяваща се с вестибуларна и/или билатерална слухова ототоксичност, може да се развие при пациенти, лекувани с аминогликозиди. Рискът от индуцирана от аминогликозиди ототоксичност е по-голям при пациенти с увредена бъбречна функция, или при тези, при които лечението продължава повече от 5-7 дни, дори и при здрави пациенти. Най-напред обикновено се развива високо-честотна глухота, която може да бъде установена с аудиометрично изследване. Може да се развие вертиго, което да бъде доказателство за вестибуларно увреждане. Други прояви на невротоксичност може да включват изтръпване, мравучкане по кожата, мускулни потрепвания и гърчове.

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.

Пациентите, които развиват кохлеарно или вестибуларно увреждане, може да нямат симптоми по време на лечението, които да ги предупреждават за развитието на токсичност на осмия черепно-мозъчен нерв, а обща или частична необратима двустранна глухота или инвалидизиращо вертиго може да се развие след като лечението е прекратено. **Вижте също** точка 4.8.

Индуцираната от аминогликозиди ототоксичност е обикновено необратима.

Невромускулна токсичност



За невромускулна блокада и дихателна парализа се съобщава след парентерално инжектиране, локално приложение (като ортопедично или абдоминално приложение или локално лечение на емпием), и след перорално приложение на аминогликозиди.

Възможността за респираторна парализа трябва да се има предвид, ако аминогликозидите се прилагат, по който и да е път на приложение, особено при пациенти, които получават съпровождащо лекарствени продукти, които също причиняват мускулна блокада.

Вижте също точка 4.5.

Ако се развие невромускулна блокада, калциевите соли са в състояние да възстановят състоянието при дихателна парализа, но може да се наложи механично асистирано дишане. Невромускулната блокада и мускулната парализа са наблюдавани при лабораторни животни, които получават високи дози амикацин.

Бъбречна токсичност

Аминогликозидите са потенциално нефротоксични. Бъбречната токсичност е независима от пиковата плазмена концентрация (C_{max}). Рискът от нефротоксичност е по-голям при пациенти с увредена бъбречна функция и при тези, които получават високи дози, или при които лечението е продължително.

Пациентите трябва да бъдат добре хидратирани по време на лечение, а бъбречната им функция да се оценява с обичайните методи преди започване на лечение и ежедневно в хода на лечението. Вижте точка 4.2.

Дневните дози трябва да бъдат намалени и/или интервалът между дозите трябва да бъде удължен, в случай на признаци на нарушена бъбречна функция, като: цилиндрурия, наличие на левкоцити или еритроцити, албуминурия, намаляване на креатининовия клирънс, намалено относително тегло, хиперазотемия, повишено азотно съдържание в кръвта, повишаване на серумния креатинин и олигурия. Лечението трябва да бъде преустановено, ако азотемията нараства или ако обемът на урината постепенно намалява.

Мониторинг на пациента

Бъбречната функция и тази на осмия черепно-мозъчен нерв трябва да бъдат непрекъснато наблюдавани, особено при пациенти с известно или подозирано бъбречно увреждане при започване на лечението, а също и при тези с бъбречна функция, която първоначално е нормална, но по време на лечението развиват прояви на бъбречна дисфункция. Серумните концентрации на амикацин трябва да бъдат мониторираны, когато е възможно, за да се осигурят адекватни нива и да се избегнат потенциално токсични нива. Урината трябва да се изследва за намаляване на специфичното тегло, повишена екскреция на протеини и наличие на клетки или седимент. Кръвен уреен азот, серумен креатинин или креатининов клирънс трябва да се изследват периодично. Трябва да се правят серийни аудиограми, когато е възможно, при пациенти, достатъчно възрастни, за да бъдат изследвани, особено тези с висок риск.

Доказателствата за ототоксичност (замайване, вертиго, шум в ушите, къртеж в ушите и загуба на слуха) или нефротоксичност налагат прекратяване на лечението или коригиране на дозата. Вижте точка 4.8.

Лечението с амикацин трябва да бъде спряно, ако се развият тинитус или субективна загуба на слуха или ако контролните аудиограми покажат значима загуба на високочестотния отговор.

Както и при останалите антибиотици, употребата на амикацин може да доведе до свръхрастеж на нечувствителни микроорганизми. Ако се случи това, трябва да се започне подходящо лечение.

Локално приложение като част от оперативна процедура аминогликозиди се абсорбират бързо и почти напълно (с изключение на пикочния мехур). Съобщава се за развитие на необратима глухота, бъбречна недостатъчност и смърт поради невромускулна блокада във връзка с промиване на оперативното поле с аминогликозидни препарати (независимо от степента). За макуларно инфарктиране, понякога водещо до постоянна загуба на зрение, се съобщава след интравитреозно приложение (инжектиране в окото) на амикацин.

Пациенти в напреднала възраст



Пациентите в напреднала възраст може да имат намалена бъбречна функция, което да не се отчита при рутинни скрининг изследвания, като азотно съдържание в кръвта или серумен креатинин. Полезно може да бъде определянето на креатининовия клирънс. Мониторирането на бъбречната функция при пациенти в напреднала възраст, при лечение с аминогликозиди, е особено важно.

Аминогликозидите трябва да се използват внимателно при недоносени и новородени бебета, поради незрелите бъбреци при тези пациенти, което води до удължаване на серумния полуживот на тези медикаменти.

Специални предупреждения/предпазни мерки относно помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа 354 mg натрий на 100 ml, които са еквивалентни на 17,7 % от препоръчания максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

Повлияване на резултатите от лабораторни изследвания

Анализът на серумния креатинин може да покаже фалшиво положителни стойности, когато съпровождащо се прилагат цефалоспорини.

Взаимното инактивиране на амикацин и бета-лактамни антибиотици може да продължи в проби (напр. серум, цереброспинална течност и др.), които са взети за анализ на аминогликозиди и това ще доведе до неверни резултати. Поради това пробите трябва да бъдат или анализирани незабавно след вземането им, или да се поставят в хладилник, или пък бета-лактамните антибиотици да бъдат инактивирани чрез добавяне на бета-лактамаза.

Инактивирането на аминогликозидите е клинично значимо само при пациенти с тежко увредена бъбречна функция.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Бета-лактамни антибиотични лекарства

Може да има намаление на серумната активност, когато аминогликозид или антибиотик от пеницилиновата група се прилагат едновременно с амикацин *in vivo* по отделни пътища на приложение.

Други невротоксични, ототоксични или нефротоксични вещества

Едновременното или последователно приложение, както системното, така и топикално, на други невротоксични, ототоксични или нефротоксични вещества, трябва да се избягва, поради възможността за адитивни ефекти.

Токсичността на амикацина може да бъде увеличена от следните невро и/или ото- и/или нефротоксични вещества:

- Други парентерални аминогликозиди (напр. канамицин, паромомицин)
- Други антиинфекциозни химиотерапевтици, напр.
 - бацитрацин,
 - амфотерицин Б,
 - цефалоспорини (напр. цефалоридин),
 - ванкомицин,
 - поликсини (полимиксин Б, колистин),
 - виомицин
- Съдържащи платина цитостатици:
 - карбоплатин (във високи дози), цисплатин, оксалиплатин (особено в случай на вече съществуваща бъбречна недостатъчност)
- Имуносупресори
 - циклоспорин,
 - такролимус
- Бързо действащи диуретици, напр.
 - фуросемид



- етакринова киселина (потенциално присъща ототоксичност, допълнителна токсичност на аминогликозидите може да бъде повишена поради дехидратиращия ефект на диуретиците и увеличена концентрация на аминогликозидите в серума и тъканите)
- **Амикацин/метоксифлуранова анестезия**
Аминогликозидите могат да увеличат увреждащия бъбреците ефект на метоксифлуран. Когато се използват едновременно са възможни изключително тежки невропатии.

Когато амикацин се комбинира с потенциално нефро- или ототоксично средство, капацитетът за чуване и бъбречната функция трябва да бъдат проследявани много внимателно. В случай на едновременна употреба с бързо действащ диуретик, трябва да се проследява състоянието на хидратация на пациента.

Амикацин/ мускулни релаксанти и други вещества – невромускулни ефекти

При едновременно лечение с амикацин и

- невромускулни блокери (напр. сукцинилхолин, декаметоний, атракуриум, рокурониум, венкурониум),
 - големи количества цитратна кръв или
 - анестетици,
- трябва да се очаква, че невромускулната блокада, предизвикана от тези медикаменти, ще нарасне и може да доведе до дихателна парализа. В случай на хирургична намеса, анестезиологът трябва да бъде информиран, че се прилага този лекарствен продукт. Инжектирането на калциеви соли може да доведе до обратно развитие на предизвиканата от аминогликозиди невромускулната блокада (вж. точка 4.9).

Индометацин

Индометацинът може да увеличи плазмената концентрация на амикацина при новородени.

Бисфосфонати

Съществува повишен риск от хипокалциемия, когато аминогликозиди се прилагат заедно с бисфосфонати.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Съществуват ограничени данни от употребата на аминогликозиди при бременни жени. Аминогликозидите може да причинят увреждане на плода. Аминогликозидите преминават през плацентата и има доклади за тотална, необратима, двустранна глухота при деца, чиито майки са получавали стрептомицин по време на бременността. Въпреки че не са докладвани нежелани ефекти върху плода или новородените при бременни жени, лекувани с други аминогликозиди, потенциал за увреждане съществува. Ако по време на бременността се използва амикацин или ако пациентката забременее докато приема този медикамент, пациентката трябва да бъде преценена за потенциална опасност за плода.

Амикацин Б. Браун 5 mg/ml и 10 mg/ml инфузионен разтвор не трябва да се използва по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не налага лечение с амикацин. Ако се прецени, че лечението с амикацин е необходимо, това трябва да стане само под медицински надзор (вж. точка 4.4).

Кърмене

Не е известно дали амикацинът/метаболитите му се екскретират в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с амикацин 5 mg/ml и 10 mg/ml инфузионен разтвор, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет



При изпитвания за репродуктивна токсичност при мишки и плъхове не са докладвани ефекти върху фертилността.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани изпитвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

В случай на приложение при амбулаторни пациенти, трябва да се внимава при шофиране и работа с машини, поради възможните нежелани ефекти, като нарушения в равновесието (вж. точка 4.8), тъй като те могат да увредят способността да се шофира и работи с машини.

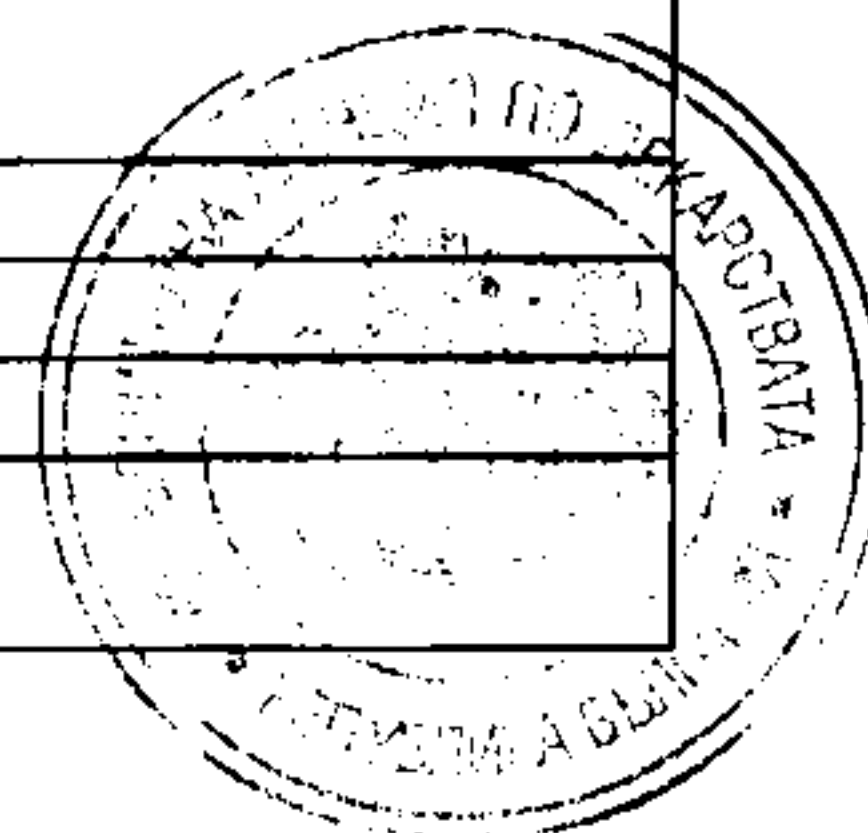
4.8 Нежелани лекарствени реакции

Всички аминогликозиди имат потенциала да индуцират ототоксичност, бъбречна токсичност и невромускулна блокада. Тези токсичности се развиват по-често при пациенти с бъбречно увреждане, лекувани с други ототоксични или нефротоксични медикаменти, както и при пациенти, лекувани за продължителни периоди от време и/или с по-високи дози от препоръчителните (вж. точка 4.4)..

Нежеланите реакции, считани поне възможно свързани с лечението, са изброени по-долу по системо-органи класове и абсолютна честота.

- Много чести $\geq 1/10$ от лекуваните пациенти
- Чести $\geq 1/100$ до $< 1/10$ от лекуваните пациенти
- Нечести $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$ от лекуваните пациенти
- Редки $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$ от лекуваните пациенти
- Много редки $< 1/10\,000$ от лекуваните пациенти
- С неизвестна честота от наличните данни не може да бъде направена оценка.

Инфекции и инфестации:	
Нечести:	Суперинфекция или колонизация с резистентни бактерии или дрожди ^a
Нарушения на кръвта и лимфната система:	
Редки:	Анемия, еозинофилия
Нарушения на имунната система:	
С неизвестна честота	Анафилактични реакции (анафилактични реакции, анафилактичен шок, анафилактоидна реакция), свръхчувствителност, прояви вижте също точки „Нарушения на кожата и подкожната тъкан“ и „Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение“
Нарушения на метаболизма и храненето:	
Редки:	Хипомагнезиемия
Нарушения на нервната система:	
Нечести:	Световъртеж ^a , вертиго ^a
Редки:	Главоболие, парестезия ^a , тремор ^a , нарушение на равновесието ^a
С неизвестна честота	Парализа ^a
Нарушения на очите:	
Редки:	Слепота ^b , инфаркт на ретината ^b
Нарушения на ухото и лабиринта:	
Редки:	Тинитус ^a , хипоакузис ^a
С неизвестна честота:	Глухота ^a невросетивна глухота ^a
Съдови нарушения:	
Редки:	Хипотензия
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:	
С неизвестна честота:	Апнея, бронхоспазъм



Много редки:	Дихателна парализа ⁴ (изолирани случаи)
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Нечести:	Гадене, повръщане
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Нечести:	Обрив
Редки:	Сърбеж, уртикария
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Редки:	Артралгия, мускулно потрепване
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	
Нечести:	Увреждане на бъбречните тубули
С неизвестна честота:	Остра бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия, клетки в урината
Редки:	Олигурия ^a , повишен креатинин в кръвта ^a , албуминурия ^a , азотемия ^a , еритроцити в урината ^a , леквоцити в урината ^a
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Редки:	Пирексия

^aВижте точка 4.4

^b Амикацин не се предлага във форма за интравитреална употреба. За слепота и ретинално инфарктиране се съобщава след интравитреално приложение (инжектиране в окото) на амикацин.

Информация за конкретни нежелани лекарствени реакции

Промените на бъбречната функция са обикновено обратими при спиране на лечението. Токсичните ефекти върху осми черепно-мозъчен нерв могат да доведат до загуба на слуха, загуба на равновесието или и двете. Амикацин основно повлиява слуховата функция. Кохлеарното увреждане включва високо-честотна глухота и обикновено се проявява преди клиничната загуба на слуха и може да бъде установено с аудиометрично изследване (вж. 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 изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 2 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Симптоми

Предозирането може да предизвика нефротоксичност, ототоксичност или кураризиращ ефект (нервно-мускулна блокада).

Лечение



В случай на предозиране или токсични реакции, инфузията на амикацин трябва да се спре и може да се приложи перитонеална диализа или хемодиализа, за да се ускори отстраняването на амикацин от кръвта. Продължителната артериовенозна хемофилтрация може също да помогне за елиминирането на амикацин, който се натрупва в кръвта. Обменно кръвопреливане може да се обмисли при новородени, но трябва да се потърси експертен съвет, преди да се приложи такава мярка.

Невромускулният блокаж с респираторен арест се нуждае от подходящо лечение, включително прилагане на йонен калций (напр. като глюконат или лактобионат в 10-20% разтвор). При респираторна парализа може да се наложи механична вентилация.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други аминогликозиди, АТС код: J01GB06

Амикацинът е полусинтетичен аминогликозиден антибиотик, получен от канамицин. Той е получен чрез ацилиране с амино-хидроксibuтирова киселина при C-1-аминогрупата на 2-деоксистрептаминовия остатък.

Механизъм на действие

Амикацинът действа чрез инхибиране на белтъчния синтез в бактериалната рибозома чрез взаимодействие с рибозомната РНК и последващо инхибиране на трансляцията в чувствителните микроби. Това води до антибактериално действие.

Връзка ФК/ФД:

Най-важните ФК/ФД параметри за предвиждане на бактерицидния ефект на амикацина е съотношението на максималната концентрация в серума (C_{max}) и минималната инхибираща концентрация (МИК) на съответния патоген. Счита се, че съотношение C_{max} /МИК 8:1 или 10:1 води до ефективно убиване на бактериите и до предотвратяване на повторния им растеж. Амикацинът показва след антибиотичен ефект ин витро и ин vivo. След антибиотичният ефект дава възможност за удължаване на интервала на дозиране без загуба на ефикасност срещу повечето грам-отрицателни бацили.

Механизъм(и) на резистентност

Резистентността към амикацин може да се появи по следните механизми:

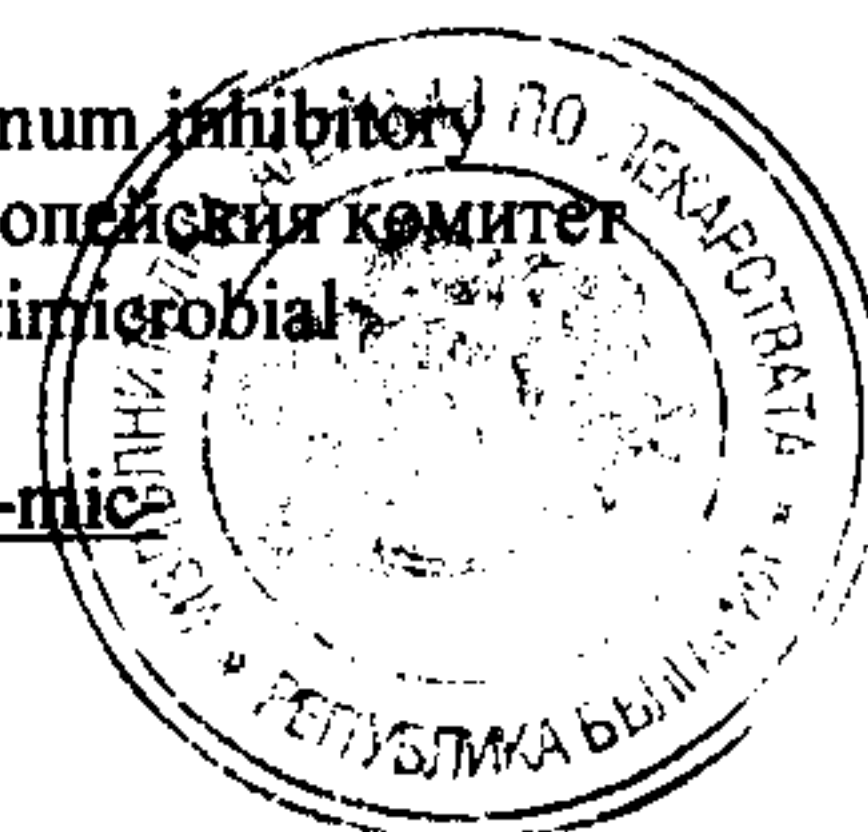
- Ензимно деактивиране: Ензимното модифициране на аминогликозидните молекули е най-разпространеният механизъм на резистентност. Той е опосредстван от ацетилтрансферази, фосфотрансферази или нуклеотидтрансферази, които се кодират главно от плазмиди. В повечето случаи амикацинът е показал ефективност срещу много аминогликозид-резистентни видове поради способността си да устоява на разграждане от аминогликозид-инактивиращи ензими.
- Намалена пенетрация и активно изтичане: Тези механизми на резистентност се наблюдават при *Pseudomonas aeruginosa*. Нови данни показват появата на сходни механизми на резистентност при *Acinetobacter spp.*
- Изменение на таргетната структура: Модификации в рибозомите са наблюдават като причина за резистентност само от време на време.

Съществува частична кръстосана резистентност между амикацина и другите аминогликозидни антибиотици.

Гранични стойности при изпитване на чувствителността

Тълкувателните критерии за минималната инхибиторна концентрация (minimum inhibitory concentration, MIC) при изпитване на чувствителността са установени от Европейския комитет за изпитване на антимикробната чувствителност (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) на амикацин и са поместени тук:

<https://www.ema.europa.eu/documents/other/minimum-inhibitory-concentration-mic-breakpoints_en.xlsx>



Спектър на активност на амикацина:

Преобладаването на придобитата резистентност може да варира географски и с времето за избрани видове и е желателна местна информация за резистентността, когато лекувате тежки инфекции. При необходимост, трябва да се търси експертен съвет, когато местното преобладаване на резистентността е такова, че пригодността на средството поне при някои видове инфекции е под въпрос.

Често чувствителни видове
Аеробни грам-положителни микроорганизми
<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>
<i>Staphylococcus hominis</i>
Аеробни грам-отрицателни микроорганизми
<i>Acinetobacter pittii</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Salmonella enterica</i> (Enteritis-Salmonellen)
<i>Serratia liquefaciens</i> ⁰
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Shigella spp.</i>
Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблем
Аеробни грам-положителни микроорганизми
<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Аеробни грам-отрицателни микроорганизми
<i>Acinetobacter baumannii</i>
Организми с вродена резистентност
Аеробни грам-положителни микроорганизми
<i>Enterococcus spp.</i>
<i>Streptococcus spp.</i>
Аеробни грам-отрицателни микроорганизми
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Анаероби
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Prevotella spp.</i>
Други микроорганизми
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

¹ Резистентността на изолати от специални групи пациенти, напр. пациенти с кистична фиброза, е $\geq 10\%$.



⁰ Към датата на публикуване на тези таблици няма на разположение актуална информация. В основната литература, книгите със стандартната референтна литература и терапевтични препоръки се предполага чувствителност.

Друга информация

Аминогликозидите са подходящи за комбиниране с други антибиотици срещу грам-положителни коки.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Плазмени концентрации:

При орално приложение, амикацинът практически не се абсорбира и може да се прилага само парентерално. Максимални нива на серумната концентрация се постигат 1–2 часа след инфузията. Серумният полуживот е 2,2–2,4 часа. По-дълъг полуживот може да се очаква при пациенти с бъбречна недостатъчност и недоносени или новородени бебета.

Приложението на доза 7,5 mg/kg чрез непрекъсната 30-минутна интравенозна инфузия води до серумна концентрация 38 µg/ml в края на инфузията. При здрави доброволци приложението на доза 15 mg/kg чрез непрекъсната 30-минутна интравенозна инфузия води до серумна концентрация приблизително 77 µg/ml в края на инфузията и 47 µg/ml и 1 µg/ml, съответно 1 и 12 часа след края на инфузията.

При хора в напреднала възраст със среден креатининов клирънс 64 ml/min, приложението на доза 15 mg/kg чрез 30-минутна интравенозна инфузия води до серумна концентрация 55 µg/ml в края на инфузията и 5,4 µg/ml и 1,3 µg/ml, съответно 12 и 24 часа след края на инфузията.

При изпитвания с множество дози, не са показани ефекти на акумулиране при хора с нормална бъбречна функция, които са получили единични дневни дози от 15 до 20 mg/kg.

Разпределение:

Предполагаемият обем на разпространение на амикацина е приблизително 24 l (28 % от телесното тегло). Степента на свързване с плазмените протеини е определена на 4 %–10 %.

След прилагане на препоръчителната доза, терапевтични нива на амикацина се откриват в костите, сърцето, жлъчния мехур, белодробната тъкан, урината, жлъчката, бронхиалните секрети, храчките, интерстициалната тъкан, плевралната течност и синовиалната течност.

Той дифундира достатъчно в ликвора и възпалените менинги. Приблизително 10 % до 20 % от серумната концентрация преминава през здравите менинги, като тя може да нарасне до 50 %, ако менингите са възпалени.

Веществото се натрупва в бъбречната кора и течността във вътрешното ухо и се елиминира бавно от тези дълбоки компартменти.

Амикацинът преминава през плацентарната бариера и се екскретира с човешкото мляко.

Концентрации, достигащи 20 % от тези при майката, са открити във фетална кръв и амниотична течност.

Биотрансформация:

Амикацинът не се метаболизира в човешкия организъм.

Елиминиране

При пациенти с нормална бъбречна функция средният серумен клирънс на амикацина е 100 ml/min и бъбречният клирънс е 94 ml/min. Амикацинът се елиминира чрез гломерулната филтрация като главен път за елиминиране. По-голямата част от обема (60 %–82 %) се екскретира непроменен с урината в рамките на първите 6 часа. Само много малки количества се екскретират с жлъчката. При пациенти с нормална бъбречна функция 91 % и 95 % от дозата амикацин (интрамускулна) се екскретира непроменена с урината в рамките, съответно, на 8 и 24 часа.

90 % от амикацина могат да се елиминират чрез хемодиализа в рамките на четири часа.

Педиатрична популация:

Данните от изпитвания с множествени дневни дози показват, че нивата в спиналната течност при нормални бебета са приблизително 10 % до 20 % от серумните концентрации и могат да достигнат 50 % при менингит.

Интравенозно приложение

При новородени и особено при недоносени бебета, бъбречното елиминиране на амикацина е намалено.

При единично изпитване при новородени (1-6 дни постнатална възраст), групирани в зависимост от теглото при раждане (< 2 000, 2 000-3000 и > 3 000 g). Амикацинът е приложен интрамускулно и/или интравенозно в доза 7,5 mg/kg. Клирънсът при новородени > 3 000 g е 0,84 ml/min/kg, а терминалният полуживот е приблизително 7 часа. В тази група първоначалният обем на разпределение и обемът на разпределение при стабилно състояние са, съответно, 0,3 ml/kg и 0,5 mg/kg. В групите с по-ниско тегло при раждането клирънс/kg е по-нисък и полуживотът е по-дълъг. Повторното дозиране на всеки 12 часа при всички от горните групи не показва акумулиране след 5 дни.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсичност при еднократно прилагане

Невромускулна блокада и мускулна парализа са наблюдавани при лабораторни животни, получили високи дози амикацин.

Токсичност при многократно прилагане

При изпитвания за токсичност при многократно прилагане главните ефекти са нефротоксичност и ототоксичност.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

Не са провеждани изпитвания за мутагенния или канцерогенния потенциал на амикацина.

Репродуктивна токсичност

При изпитвания за репродуктивна токсичност амикацинът предизвиква зависима от дозата нефротоксичност при бременни плъхове и техните фетуси, а изпитванията за репродуктивна токсичност при поколенията на мишки, плъхове и зайци показва повишена честота на фетална смърт. Съществува потенциален риск от увреждане на вътрешното ухо и бъбреците на плода, както е наблюдавано за антибиотиците от класа на аминоглюкозидите.

Локална токсичност

Липсват данни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид

Натриев хидроксид (за корекция на pH)

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Амикацин 5 mg/ml и 10 mg/ml са готови за употреба форми и не трябва да се смесват с никакви други лекарствени продукти, а трябва да се прилагат отделно, в съответствие с препоръчителната доза и метод за приложение.



Аминогликозидите по никакъв начин не бива да се смесват в инфузионен разтвор с бета-лактамни антибиотици (напр. пеницилини, цефалоспорици), тъй като това може да доведе до химично-физично деактивиране на добавения антибиотик.

Известни са химични несъвместимости с амфотерицин, хлоротиазиди, еритромицин, хепарин, нитрофурантоин, новобиоцин, фенитоин, сулфадиазин, тиопентон, хлортетрациклин, витамин В и витамин С. Амикацинът не трябва да се смесва предварително с тези лекарствени продукти.

Деактивирането, когато се смесят аминогликозиди и бета-лактамни антибиотици, може да персистира и когато се вземат кръвни проби за определяне на серумните нива на антибиотиците и може да доведе до значително подценяване с грешки при дозирането, а впоследствие и рискове от токсичност. Пробите трябва да се обработват бързо и да се поставят в лед или да се добави бета-лактамаза.

6.3 Срок на годност

Неотворен:

3 години.

След първоначално отваряне на опаковката:

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, срокът за съхранение по време на употреба и условията преди употреба са отговорност на потребителя и нормално не биха били по-продължителни от 24 часа при 2 до 8°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение на отворения лекарствен продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

- Амикацин Б. Браун 5 mg/ml:
Бутилки от полиетилен с ниска плътност, съдържащи 100 ml, предлагани в опаковки от
10 x 100 ml
20 x 100 ml
- Амикацин Б. Браун 10 mg/ml:
Бутилки от полиетилен с ниска плътност, съдържащи 100 ml, предлагани в опаковки от
10 x 100 ml
20 x 100 ml

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят непосредствено след употреба в съответствие с местните изисквания.

Само за интравенозно приложение.

За еднократна употреба.

Неизползваният разтвор трябва да бъде изхвърлен.

Преди приложение разтворът трябва да бъде огледан за частици и промяна в цвета.

Трябва да се използват само прозрачни, безцветни разтвори без частици.



Разтворът трябва да се прилага със стерилно оборудване с помощта на асептична техника. Оборудването трябва да бъде напълнено с разтвора, за да се предотврати навлизането на въздух в системата.

За допълнителна информация, моля, вижте точка 4.2.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

B.Braun Melsungen AG
Carl-Braun-Strasse 1
34212 Melsungen, Германия
тел.: +49-5661-71-0
факс: +49-5661-71-4567

Пощенски адрес
34209 Melsungen,
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Амикацин Б.Браун 5 mg/ml: 20110131

Амикацин Б.Браун 10 mg/ml: 20110132

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

Дата на първо разрешаване: 02.03.2011 г.

Дата на последно подновяване: 07.12.2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2024

