

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рев. №	20010169
Разрешение №	62592 31-05-2023
ВГ/МА/МР -	/
Одобрение №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Amikacin Sopharma 125 mg/ml solution for injection/infusion
 Амикацин Софарма 125 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
 Amikacin Sopharma 250 mg/ml solution for injection/infusion
 Амикацин Софарма 250 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

В 2 ml инжекционен/инфузионен разтвор с концентрация 125 mg/ml се съдържа активно вещество амикацинов сулфат (amikacin sulphate) 333,85 mg, еквивалентно на амикацин (amikacin) 250 mg.
 В 2 ml инжекционен/инфузионен разтвор с концентрация 250 mg/ml се съдържа активно вещество амикацинов сулфат (amikacin sulphate) 667,69 mg, еквивалентно на амикацин (amikacin) 500 mg.
 В 4 ml инжекционен/инфузионен разтвор с концентрация 250 mg/ml се съдържа активно вещество амикацинов сулфат (amikacin sulphate) 1335,38 mg, еквивалентно на амикацин (amikacin) 1 000 mg.
 Помощно вещество: натриев метабисулфит (E 223).
 За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор
 Бистър, безцветен до бледожълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

За краткотрайно лечение на тежки инфекции, причинени от Gr (-) микроорганизми: Proteus spp., Pseudomonas spp., E. coli, Providencia spp., Klebsiella-Enterobacter-Serratia spp., Acinetobacter spp., Citrobacter freundii и някои Gr (+) микроорганизми, чувствителни към амикацин:

- Бактериална септицемия (включително неонатален сепсис и бактериални ендокардити);
- Тежки инфекции на централната нервна система (включително менингит);
- Тежки инфекции на респираторния тракт; кости и стави; кожа и меки тъкани; постоперативни инфекции и инфекции след изгаряния; интра-абдоминални инфекции (включително перитонити);
- Тежки, усложнени и рецидивиращи инфекции на урогениталния тракт (при първоначално възникнали и неусложнени инфекции от страна на пикочната система амикацин се прилага единствено, когато причинителят не е чувствителен към антибиотици с по-ниска нефротоксичност).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение - интрамускулно и интравенозно (струйно или капково).

Дозировка



Индивидуалните дневни дози за амикацин са еднакви при интрамускулно и интравенозно приложение. Преди започване на терапия с амикацин е необходимо да се оцени състоянието на бъбречната функция, да се определят ендogenous клирънс на креатинина и серумната му концентрация. Тези показатели се проследяват периодично по време на лечението.

Пациенти с нормална бъбречна функция

Възрастни и деца над 12 години

За възрастни и юноши с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 50 ml/min) се препоръчва интрамускулно или интравенозно приложение в доза 15 mg/kg дневно, която може да се прилага като еднократна дневна доза или разделена на 2 равни дози, т.е. 7,5 mg/kg на всеки 12 часа. Максималната дневна доза не трябва да надвишава 1,5 g. При пациенти с ендокардит и неутропения с фебрилитет дозирането трябва да е двукратно дневно, тъй като няма достатъчно данни в подкрепа на еднократното дозиране.

Деца от 4-седмична до 12-годишна възраст

За деца от 4-седмична до 12-годишна възраст с нормална бъбречна функция се препоръчва интрамускулно или венозно (бавно интравенозно вливане) приложение в доза 15-20 mg/kg дневно, която може да се прилага еднократно дневно или по 7,5 mg/kg на всеки 12 часа.

При пациенти с ендокардит и неутропения с фебрилитет дозирането трябва да е двукратно дневно, тъй като няма достатъчно данни в подкрепа на еднократното дозиране.

Новородени

Първоначално се прилага натоварваща доза от 10 mg/kg еднократно дневно, след което лечението продължава с доза от 7,5 mg/kg на 12 часа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Недоносени деца

По 7,5 mg/kg на 12 часа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Специфични препоръки при интравенозно приложение

Амикацин не трябва да се инжектира интравенозно неразреден.

Инфузионният разтвор се приготвя, като 500 mg от продукта се разреждат с 200 ml стерилен физиологичен разтвор 0,9% или друг съвместим разредител (5% глюкоза, манитол, рингер или 6% декстран). Доза от 1 000 mg се прилага в продължение на 1 час; доза от 500 mg – в продължение на 30 мин или 1 час. Инфузията при деца и възрастни продължава 30-60 min, при новородени - 1 до 2 часа.

При педиатрични пациенти количеството на използвания разтворител зависи от поносимостта на пациента към амикацин.

Пациенти с наднормено тегло – дневната доза не трябва да надвишава 1,5 g.

Пациенти над 65-годишна възраст – първоначално се оценява функцията на бъбреците. При нарушена функция виж дозировка при нарушена бъбречна функция.

Еднократна дневна доза не се препоръчва при пациенти на възраст над 65 години, при нарушена бъбречна функция, при продължителност на лечението за повече от 10 дни, при неутропения; при инфекции, причинени от Gr (+) микроорганизми; при инфекции, причинени от *Pseudomonas* и *Serratia*.

При неусложнени инфекции на уринарния тракт (изключение са тези, причинени от *Pseudomonas*) продуктът може да се прилага интрамускулно или като интравенозна инфузия в доза 250 mg на 12 часа.

При инфекции, причинени от *Pseudomonas* – 500 mg или 750 mg на 8 часа.

Курсовата доза за възрастни не трябва да бъде по-висока от 15 g.

Средна продължителност на лечението - 7-10 дни при интрамускулно приложение и 5-7 дни при интравенозно.



Терапевтичен ефект при чувствителни микроорганизми се получава 24 до 48 часа от началото на прилагането. В случай, че в рамките на 3 до 5 дни няма терапевтична ефективност, е необходимо лечението да се прекрати. При наличие на септични огнища, изискващи хирургичен дренаж или при резистентност на микроорганизмите е възможно инфекцията да не се повлияе. В случай на необходимост терапията да продължи повече от 10 дни (*при трудноповлияващи се или усложнени инфекции*) се преценява съотношението полза/риск. Лечението след 10-ия ден продължава при проследяване на серумните концентрации на амикацин, бъбречната функция и функциите на слуховия и вестибуларния апарат.

Пациенти с нарушена бъбречна функция (клирънс на креатинина < 50 ml/min)

- Не се препоръчва еднократно прилагане на дневната доза.
- Необходимо е бъбречната функция да бъде мониторирана и да се приложи адекватна доза в зависимост от състоянието ѝ.
- Дозировката се определя в съответствие със стойностите на креатининовия клирънс и серумното ниво на креатинина.

Нормална доза с удължени интервали на дозиране

При стабилно състояние на пациента и неизвестни стойности на креатининовия клирънс интервалът между дозите се изчислява, като се умножи стойността на серумния креатинин по 9 (т.е. ако стойността на серумния креатинин е 2 mg/100 ml, препоръчаната доза от 7,5 mg/kg трябва да се приложи на интервал от 18 часа).

Намалена доза на определени интервали от време между отделните приеми

Лечението започва с доза от 7,5 mg/kg. Поддържащата доза се въвежда на 12-часови интервали и се изчислява по следната формула:

$$\text{Поддържаща доза} = \frac{\text{установен ClCr (ml/min)} \times \text{натоварващата доза (mg)}}{\text{нормален ClCr (ml/min)}}$$

ClCr = клирънс на креатинина.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към амикацин или аминогликозидни антибиотици (съществува кръстосана свръхчувствителност към антибиотиците от този клас), или към някои от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

- 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.

- Рискът от поява на ото-или нефротоксичност е свързан с приема на по-високи дози. Нарушена бъбречна функция или продължително лечение. Напредналата възраст и дехидратацията са фактори, които могат да увеличат риска от токсичен ефект. Препоръчва се плазмените концентрации на амикацин да не надвишават 30-35 µg/ml, поради повишен риск от ото- и нефротоксичност.



нефротоксичност. При продължително лечение с амикацин е необходимо да се контролира бъбречната функция и да се проследява състоянието на слуха. При пациенти с нарушения на кохлеарния и вестибуларния апарат прилагането на амикацин не се препоръчва или амикацин се назначава с внимание.

- При изследване на урината и установена поява на цилиндрични тела, еритроцити, левкоцити, албумин, понижен клирънс на креатинина, повишени стойности на креатинин, намалено относително тегло, олигурия, както и при прогресираща азотемия лечението се прекратява и пациентът незабавно се хидратира.
- Характерният за аминогликозидите курареподобен ефект може да доведе до миорелаксация, поради което амикацин трябва да се назначава с внимание при пациенти, страдащи от паркинсонизъм и миастения гравис.
- В случай на хирургична интервенция е необходимо да се уведоми анестезиологът, че болният е на лечение с амикацин, поради риск от засилване на нервномускулния блок.
- Аминогликозидите са активни в алкална среда.
- Амикацин не се прилага, когато антибиограмата показва, че причинителите не са чувствителни към него.
- Анаеробите са естествено резистентни към аминогликозиди.
- С ниско ниво на естествена резистентност са ентерококите и стрептококите, което е преодолимо чрез постигане на синергичен ефект с пеницилини.
- Амикацин не трябва да се прилага при ботулизъм (вж. точка 4.5).
- Съдържащият се като помощно вещество натриев метабисулфит (Е 223) рядко може да предизвика тежки реакции на свръхчувствителност и бронхоспазм. Повишена чувствителност към сулфити се наблюдава по-често при астматици.
- При прилагане на лекарствения продукт в доза от 1 g, количеството натрий достига 1,2981 mmol Na (29,8496 mg), което е от значение при пациенти на диета с контролиран натрий.

Педиатрична употреба

- Аминогликозидите трябва да се използват с внимание при недоносени и новородени деца поради незрелост и недоразвитост на бъбреците и произтичащото от това удължаване на серумния полуживот на тези лекарства.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

- Необходимо е да се избягва комбиниране на аминогликозидните антибиотици помежду им поради засилване на ото- и нефротоксичните ефекти.
- Съпътстващо и/или продължително перорално, системно или локално прилагане на други лекарствени продукти с невро- или нефротоксичен ефект, по-специално бацитрацин, цисплатин, амфотерицин В, цефалоридин, паромомицин, полимиксин В, колистин, ванкомицин, трябва да се избягва.
- Амикацин засилва ефекта на ботулиновия токсин, поради което трябва да се избягва приложението му при ботулизъм.
- Едновременното приложение на аминогликозидите с мощни диуретици като фуросемид или етакринова киселина трябва да се избягва, тъй като самите диуретици могат да предизвикат ототоксичен ефект. Освен това при интравенозно приложение диуретиците могат да повишат токсичния ефект на аминогликозидите чрез изменение на концентрациите на антибиотика в серума и тъканите.
- При едновременно приложение на амикацин с периферни миорелаксанти се пролонгира нервномускулната блокада, възможна е поява на апнея.



- Наблюдава се синергизъм по отношение на химиотерапевтичния ефект между бета-лактамните антибиотици и аминогликозидите. Рядко смесването *in vitro* на аминогликозиди с бета-лактамните антибиотици (пеницилин или цефалоспорици) може да доведе до тяхната значителна взаимна инактивация. Понижаване на серумната активност може да се получи и когато аминогликозид или лекарствен продукт от типа на пеницилина се приложи *in vivo* по различни начини. Инактивацията на аминогликозида е клиничнозначима само при пациенти с тежко увредена бъбречна функция. Установен е антагонизъм между аминогликозидите и бактериостатично действащите антибиотици (тетрациклини, хлорамфеникол, линкозамиди).
- Индометацин може да повиши плазмената концентрация на амикацин при новородени при едновременната им употреба.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Има ограничени данни за употребата на аминогликозиди по време на бременност. При прилагане на бременни жени аминогликозидите могат да причинят увреждане на плода. Аминогликозидите преминават през плацентата. Съобщава се за няколко случая на пълна, необратима, двустранна вродена глухота при деца, чиито майки са приемали стрептомицин по време на бременност. Въпреки че няма данни за тежки нежелани ефекти върху плода или новородените деца при лечение на бременни жени с други аминогликозиди, възможността за увреждане съществува. При изследвания за репродуктивна токсичност на амикацин върху мишки и плъхове няма данни за нарушена фертилност или увреждане на плода. Ако амикацин се използва по време на бременността или ако пациентката забременее по време на лечението, тя трябва да бъде уведомена за потенциалния риск за плода.

Няма данни за това, дали амикацин преминава в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се прекрати кърменето или да се прекрати лечението.

Амикацин трябва да се прилага на бременни жени и новородени само при абсолютна необходимост и под лекарско наблюдение (вж. точка 4.4).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Показанията, при които се прилага амикацин, изключват възможност за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Всички аминогликозидни антибиотици могат да предизвикат необратимо нарушение на слуха с увреждане на кохлеарния и вестибуларния нерв, да окажат токсично действие върху бъбреците и да предизвикат нервно-мускулен блок (вж. точка 4.4). Тези нежелани ефекти по-често се наблюдават при пациенти с нарушена бъбречна функция, при съпътстващо лечение с други ото- и нефротоксични лекарствени продукти, при продължително лечение с амикацин и/или при прилагане на по-високи от препоръчаните дози.

Кохлеарните нарушения в началото се манифестират със загуба на слуха само към високите тонове, а по отношение на вестибуларната система - със световъртеж и нарушение на равновесието.

Други, рядко докладвани нежелани лекарствени реакции, са кожните обриви, медикаментозно главоболие с треска, парестезия, тремор, гадене и повръщане, еозинофилия, артралгия, хипотензия и хипомагниезмия. Съобщава се за инфаркт на ретината, понякога водещ до перманентна загуба на зрението след интраокуларно инжектиране на амикацин.



Описаните нежелани лекарствени реакции са представени по MedDRA системно-органна класификация и по честота съгласно MedDRA конвенция, както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $<1/1\ 000$), много редки ($<1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система: редки – анемия, еозинофилия.

Нарушения на имунната система: с неизвестна честота – анафилактични прояви (анафилактична реакция, анафилактичен шок, анафилактоидна реакция), реакции на свръхчувствителност.

Нарушения на метаболизма и храненето: редки – хипомагнезиемия.

Нарушения на нервната система: редки – тремор, парестезия, главоболие; с неизвестна честота - парализа, нарушения на равновесието.

Нарушения на очите: редки – слепота, инфаркт на ретината.

Нарушения на ухото и лабиринта: с неизвестна честота – глухота, невросензорна глухота.

Съдови нарушения: редки – хипотония.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения: с неизвестна честота – апнея, бронхоспазъм.

Стомашно-чревни нарушения: редки – гадене, повръщане.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан: редки – обрив; с неизвестна честота – сърбеж, уртикария.

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан: редки – артралгия.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища: с неизвестна честота – остра бъбречна недостатъчност, токсична нефропатия, олигурия, албуминурия, наличие на левкоцити, еритроцити в урината, повишен серумен креатинин, азотемия.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение: редки – пирексия.

4.9 Предозиране

При предозиране с аминогликозидни антибиотици пациентът се подлага на хемодиализа или перитонеална диализа. При поява на нервномускулен блок се назначават венозно калциеви соли или неостигмин. При новородени може да се извърши обменно кръвопреливане.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антибактериални средства за системно приложение, Аминогликозиди, АТС код – J01GB06

Амикацин се отнася към групата на аминогликозидните антибиотици и е полусинтетично производно на канамицин А. Аминогликозидите са широкоспектърни антибиотици, особено ефективни спрямо аеробни и факултативно анаеробни Грам-отрицателни бактерии, като сем. *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*. Те упражняват бърз бактерициден ефект върху чувствителните микроорганизми. Амикацин действа бактерицидно на: *Pseudomonas* spp., *E. coli*, *Proteus* spp., *Providencia* spp., *Klebsiella-Enterobacter-Serratia* spp., *Acinetobacter* spp., *Citrobacter freundii*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp.

От Gr (+) микроорганизми, чувствителни към амикацин, са *S. aureus*, включително метицилин резистентни щамове. Може да бъде активен срещу някои щамове *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, *Enterococcus* spp.



Механизмът на действие на амикацин е подобен на останалите аминогликозиди: необратимо свързване към 30 S рибозомата с инхибиране на синтезата на протеина и грешно четене на генетичния код; последващо инкорпориране на грешни протеини в цитоплазмената мембрана, дезорганизацията ѝ и ускорено навлизане на аминогликозида в клетката.

Наличието на остатък от алфа-хидроксимаслена киселина в молекулата на амикацин го прави нечувствителен към ензимите, произвеждани от резистентните на други аминогликозиди сем. *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas spp.* При 86% от резистентните на гентамицин ентеробактерии е установена чувствителност към амикацин.

5.2 Фармакокинетични свойства

Резорбция

Амикацин се резорбира много бързо след мускулно приложение. След парентерално приложение дифундира главно в екстрацелуларните течности, като преминава в малка степен в цереброспиналната течност.

Максимални серумни концентрации се откриват 1 час след интрамускулно приложение. При еднократно мускулно приложение на 250 mg след 2 часа се достига плазмена концентрация от 563 mg/ml, а след 12 часа - 163 mg/ml.

Разпределение

Свързва се слабо с плазмените протеини - < 20%. Разпределя се добре в тъканите – сърце, жлъчен сок, белодробна тъкан, храчки, бронхиален секрет, интерстициална, плеврална и синовиална течност. Преминава бързо в перилимфата на вътрешното ухо и през плацентарната бариера. Достига висока концентрация в урината. В майчиното мляко се открива в малки количества. Не преминава кръвно-мозъчната бариера. Когато се прилага в препоръчаните дози няма данни за кумулиране на медикамента при многократно прилагане.

Метаболизъм

Не се метаболизира.

Екскреция

Амикацин се екскретира непроменен чрез гломерулна филтрация. При болни с нормална бъбречна функция елиминационният му полуживот е 2-3 часа. При венозно въвеждане на доза от 500 mg амикацин, 87% от антибиотика се екскретира с урината след 6 часа, след 24 часа се екскретират 95%.

Педиатрична популация

При прилагане на амикацин многократно дневно, концентрацията му в спиналната течност при здрави кърмачета е около 10 до 20% от серумната концентрация и може да достигне до 50% при менингит.

Интрамускулно и интравенозно приложение

При новородени и особено при недоносени бебета е понижена бъбречната екскреция на амикацин. В проучване при новородени на възраст 1- 6 дни, които са групирани в зависимост от теглото при раждане (< 2000, 2000 - 3000, > 3000 g), е приложен амикацин интрамускулно или интравенозно в доза 7,5 mg/kg. Клирънсът при новородени с тегло > 3000 g е 0,84 ml/min/kg. Времето на полуживот е около 7 часа. В тази група първоначалният обем на разпределение и обемът на разпределение в равновесно състояние са 0,3 ml/kg и 0,5 ml/kg съответно. В групата с по-ниско тегло при раждане съотношението клирънс/kg е по-ниско, а времето на полуживот е удължено. Многократно прилагане през 12 часа не показва кумулиране след 5-дневно приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност



Не са провеждани дългосрочни проучвания при животни за определяне на канцерогенния потенциал. Мутагенността не е проучвана. При прилагане на амикацин върху плъхове в дози, 10 пъти по-големи от дневната доза за човек, не се наблюдава влияние върху мъжката и женската фертилност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев метабисулфит (Е 223)
натриев цитрат
разтвор на сярна киселина (1 mol/l) до рН 4,0-5,0
вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Необходимо е да се избягва смесването *in vitro* на аминогликозиди с бета-лактамни антибиотици и новобиоцин, поради образуване на неразтворима утайка и инактивиране.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, при температура под 25°C.
Да не се замразява.

6.5 Данни за опаковката

По 2 ml инжекционен/инфузионен разтвор в ампули от безцветно стъкло, с маркировка за отваряне на ампулата – цветна точка; по 10 ампули в блистер от PVC фолио, 1 или 10 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

По 4 ml инжекционен/инфузионен разтвор в ампули от безцветно стъкло, с маркировка за отваряне на ампулата – цветна точка; по 10 ампули в блистер от PVC фолио, 1 или 5 блистера в картонена кутия, заедно с листовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

СОФАРМА АД



ул. Илиенско шосе 16, 1220 София, България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20010163

Per. № 20010164

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

№ 465/15.06.1984/29.01.2001

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Април 2023

