

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Амикацин Б. Браун 2,5 mg/ml инфузионен разтвор
Амикацин Б. Браун 5 mg/ml инфузионен разтвор
Амикацин Б. Браун 10 mg/ml инфузионен разтвор
Амикацин

Amikacin B. Braun 2,5 mg/ml solution for infusion
Amikacin B. Braun 5 mg/ml solution for infusion
Amikacin B. Braun 10 mg/ml solution for infusion
Amikacin

ИЗПОЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Изм. Раз. № 2012/30/31/32
Приложение № 11-12345-6, 02.03.2011
№ на страниците № /

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

2,5 mg/ml разтвор за интравенозна инфузия:

1 ml от инфузионния разтвор съдържа 2,5 mg амикацин (amikacin), под формата на амикацин сулфат (amikacin sulphat).

1 бутилка от 100 ml съдържа 250 mg амикацин (amikacin) (под формата на амикацин сулфат (amikacin sulphat)).

5 mg/ml разтвор за интравенозна инфузия:

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

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

Помощно вещество: Всеки 100 ml съдържат 15 mmol (345 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. Браун 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, [REDACTED] 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 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, [REDACTED] 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

Амикацин Б. Браун 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, [REDACTED] инфузионен разтвор трябва да се прилагат само чрез интравенозна инфузия. Предпочитаната продължителност е 30 минути, но може да достигне до 60 минути.

Пациенти с нормална бъбречна функция

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

Препоръчителната интравенозна доза за възрастни и юноши с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс ≥ 50 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:

Препоръчителната интравенозна доза (при бавна интравенозна инфузия) при деца с нормална бъбречна функция е 15-20 mg/kg/ден, която може да се приложи като 15-20 mg/kg един път дневно или като 7,5 mg/kg 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, последвана от 7,5 mg/kg на всеки 12 часа (вж. точки 4.4 и 5.2).

Недоносени бебета

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

Инфузионни обеми при пациенти с нормална бъбречна функция:

Дозировка mg на kg телесно тегло		Телесно тегло												
Amikacin 2.5 mg / ml (100 ml = 250 mg)		2.5kg	5kg	10kg	12.5kg	20kg	30kg	40kg	50kg	60kg	70kg	80kg	90kg	100kg
Amikacin в mg														
7.5	7.50	15.00	30.00	37.50	60.00	90.00	120.00	150.00	180.00	210.00	240.00	270.00	300.00	ml
15	15.00	30.00	60.00	75.00	120.00	180.00	240.00	300.00	360.00	420.00	480.00	540.00	600.00	
20	20.00	40.00	80.00	100.00	160.00	240.00	320.00	400.00	480.00	560.00	640.00	720.00	800.00	
Amikacin 5 mg / ml (100 ml = 500 mg)		2.5kg	5kg	10kg	12.5kg	20kg	30kg	40kg	50kg	60kg	70kg	80kg	90kg	100kg



Amikacin в mg														
7.5	3.75	7.50	15.00	18.75	30.00	45.00	60.00	75.00	90.00	105.00	120.00	135.00	150.00	ml
15	7.50	15.00	30.00	37.50	60.00	90.00	120.00	150.00	180.00	210.00	240.00	270.00	300.00	
20	10.00	20.00	40.00	50.00	80.00	120.00	160.00	200.00	240.00	280.00	320.00	360.00	400.00	
Телесно тегло														
Amikacin 10 mg / ml (100 ml = 1000 mg)														
	2.5kg	5kg	10kg	12.5kg	20kg	30kg	40kg	50kg	60kg	70kg	80kg	90kg	100kg	
Amikacin в mg														
7.5	1.88	3.75	7.50	9.38	15.00	22.50	30.00	37.50	45.00	52.50	60.00	67.50	75.00	ml
15	3.75	7.50	15.00	18.75	30.00	45.00	60.00	75.00	90.00	105.00	120.00	135.00	150.00	
20	5.00	10.00	20.00	25.00	40.00	60.00	80.00	100.00	120.00	140.00	160.00	180.00	200.00	

Точността на дозиране се подобрява, ако Амикацин Б. Браун 2,5 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml инфузионен разтвор се прилага с инфузионна помпа.

Това е готова за приложение формула, която не бива да се разрежда преди приложение и която е само за еднократна употреба.

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

Конкретна препоръка за интравенозното приложение

При педиатричната популация количеството използван разтворител ще зависи от количеството амикацин, понасян от пациента. Нормално разтворът трябва да се влива за период от 30 до 60 минути. Инфузията при бебета трябва да продължи 1 до 2 часа.

Максимална дневна доза:

При животозастрашаващи инфекции дозата може да бъде увеличена до 1,5 g на ден, но трябва да бъде прилагана за период, който не е по-продължителен от 10 дни, и само при непрекъснато проследяване. Не трябва да се надвишава максимална обща доза от 15 g при възрастни, като в изчислението трябва да се включи лечението с аминогликозиди, проведено преди това.

Поради необходимостта от корекции на дозата, еднократното дозиране на ден за амикацин не се препоръчва при пациенти с отслабен имунитет, бъбречна недостатъчност, кистична фиброза, асцит, пациенти с обширни изгаряния (повече от 20% от кожата), пациенти в напреднала възраст и при бременност.

Продължителност на лечението

Общата продължителност на лечението трябва да бъде ограничена до 7-10 дни, в зависимост от тежестта на инфекцията. При тежки и усложнени инфекции, когато лечението с амикацин надвишава 10 дни, трябва отново да се прецени дали лечението с амикацин е подходящо, тъй като евентуалното му продължаване ще изисква проследяване на серумните нива на амикацин и на функционирането на бъбреците, слуха и вестибуларния апарат.

Пациентите с инфекции, причинени от чувствителни микроорганизми, трябва да се повлияят от лечението в рамките на 24 до 48 часа при препоръчания режим на дозиране. Когато в рамките на три до пет дни не се наблюдава клинично повлияване, трябва да се има предвид алтернативно лечение.

Проследяване концентрацията на медикамента

Кръвните проби се вземат в края на интервала на дозиране (изходно ниво) и непосредствено в края на инфузията (максимално ниво). Серумните концентрации на амикацин трябва да се проследяват на втория или третия ден след започване на лечението и след това два пъти в седмицата (вж. точка 4.4). Нивото не трябва да надвишава 30–35 µg/ml на 30-та минута и на 90-та минута след инфузията. Изходното ниво трябва да бъде под 10 µg/ml. Проследяването на плазмената концентрация силно се препоръчва при пациенти с нарушена бъбречна функция.



Дозирание при пациенти с увредена бъбречна функция

Забележка: Еднократното приложение през деня на амикацин не се препоръчва при пациенти с нарушения на бъбречната функция (креатининов клирънс < 50 ml/min).

При бъбречно увреждане със скорост на гломерулната филтрация под 70 ml/минута се препоръчват намаляване на дозата или удължаване на интервалите на дозиране, тъй като може да се очаква акумулиране на амикацина. При пациенти с бъбречно увреждане натоварващата доза амикацин е 7,5 mg/kg телесно тегло. Интервалът на дозиране за отделните пациенти се изчислява като 9 пъти серумното ниво на креатинина. Ако, например, концентрацията на креатинина е 2 mg/100 ml, тогава препоръчителната индивидуална доза (7,5 mg/kg телесно тегло) трябва да се прилага на всеки $2 \times 9 = 18$ часа.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и известен креатининов клирънс, поддържащата доза, давана през интервали от 12 часа, се изчислява по формулата:

(креатининов клирънс на пациента в ml/минута ÷ нормалния креатининов клирънс в ml/минута) x амикацин 7,5 mg/kg телесно тегло.

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]
70 – 80	7,6 – 8	266 – 280
60 – 69	6,4 – 7,6	224 – 266
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

Пациентите на хемодиализа или перитонеална диализа получават една доза с наполовина на нормалното количество на активното вещество в края на диализната процедура.

Пациентите в напреднала възраст може да изискват по-ниски поддържащи дози в сравнение с по-младите възрастни, за да се получат терапевтични концентрации в плазмата.

Амикацинът се екскретира през бъбреците. Бъбречната функция трябва да се преценява, винаги когато е възможно, и дозировката да се коригира, когато е необходимо.

Пациенти със затлъстяване

Амикацинът дифундира слабо в мастната тъкан. Подходящата доза може да се изчисли с помощта на изчисленото идеално телесно тегло на пациента плюс 40% допълнително, като теглото, въз основа на което да се определят mg/kg. Коригирането на дозата трябва да бъде в зависимост от проследяването на нивата в плазмата. Не трябва да се превишава дозата от 1,5 g на ден. Продължителността на лечението трябва да бъде ограничена до 7–10 дни.

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.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към амикацин или други аминогликозиди или към някои от помощните вещества.
- Миастения гравис.



4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се внимава при прилагане на пациенти с бъбречно увреждане, на пациенти с увреждане на слуха или вестибуларния апарат, на пациенти с нервномускулни заболявания и ако пациентите са лекувани с друг аминогликозид непосредствено преди амикацина.

Токсичните ефекти на аминогликозидите, включително амикацин, са по-чести при пациенти с бъбречни увреждания, ако се прилагат дози, по-високи от препоръчителните, и ако се надвиши препоръчителната продължителност 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. 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, повишаване на серумния креатинин и олигурия. Лечението трябва да бъде преустановено, ако азотемията нараства или ако обемът на урината постепенно намалява. 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.

По време на лечението пациентът трябва да бъде хидратиран добре и бъбречната функция трябва да бъде определена при започване на лечението, особено при пациенти с бъбречно увреждане. Бъбречната функция трябва също да бъде проследявана внимателно по време на лечението, което е особено важно при пациенти в напреднала възраст. Препоръчва се да се извършат повтарящи се аудиометрични изследвания, особено при пациенти с висок риск. Винаги когато е възможно се препоръчва да се проследяват серумните концентрации на амикацина два пъти в седмицата, за да се избегнат високи концентрации, които са потенциално токсични (вж. точка 4.2).

Прилагането на аминогликозиди при пациенти с нервномускулни заболявания, като, например, паркинсонизъм, изисква изключително внимание, тъй като аминогликозидите действат върху нервномускулния синапс по курареподобен начин и поради това могат да влошат мускулната слабост.

Локално приложените 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 нервномускулна блокада във връзка с промиване на оперативното поле с аминогликозидни препарати (независимо от степента).

Употреба при деца

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.

Лекарствените продукти съдържат 15 mmol (или 354 mg) натрий на 100 ml. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Комбинирането с бета-лактамни антибиотични медикаменти води до синергичен антибактериален ефект.

Едновременното или последователното приложение и системното или топикално приложение на други ототоксични или нефротоксични вещества трябва да се избягва, поради възможността за адитивни ефекти. Токсичността на амикацина може да бъде увеличена от следните ототоксични или нефротоксични вещества:

- Други аминогликозиди
- Други антиинфекциозни химиотерапевтици, напр. бацитрацин, амфотерицин Б, цефалоспорини, ванкомицин, канамицин, паромомицин, полимиксин Б, колистин



- Цитостатици карбоплатина (във високи дози), цисплатина, оксалиплатина (особено в случаи на вече съществуваща бъбречна недостатъчност)
- Имуносупресори циклоспорин, такролимус
- Бързо действащи диуретици, напр. фуросемид или етакринова киселина (функционална бъбречна недостатъчност поради дехидратация, потенциално ототоксично действие на самите медикаменти)

Може да възникне необратима глухота.

Когато амикацинът 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 на бързо действащ диуретик трябва да се проследява състоянието на хидратация на пациента.

Амикацин/метоксифлуранова анестезия

Аминогликозидите могат да увеличат увреждащия ефект на метоксифлурана върху бъбреците. Когато се използват едновременно са възможни изключително тежки нефропатии.

Амикацин/мускулни релаксанти и други вещества

При едновременно лечение с амикацин и релаксиращ мускулите медикамент (напр. d-тубокурарин), кураризиращи средства, ботулинов токсин, полимиксинови антибиотици, прокаинамид, големи количества цитратна кръв или инхалационна анестезия (напр. халотан), трябва да се очаква, че нервномускулната блокада, предизвикана от тези медикаменти, ще нарасне. 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 нервномускулната блокада (вж. точка 4.9).

Индометацинът може да увеличи плазмената концентрация на амикацина при новородени.

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 2,5 mg/ml, 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).

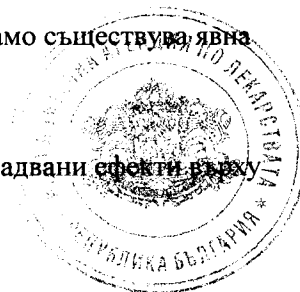
Кърмене

Не е известно дали амикацинът/метаболитите му се екскретират в човешкото мляко. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се проведе лечението с Amikacin 2,5 mg/ml, 5 mg/ml и 10 mg/ml инфузионен разтвор, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Амикацинът трябва да се прилага на бременни жени и на новородени бебета само съществува явна необходимост и под медицински надзор (вж. точка 4.4).

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.

4.8 Нежелани ефекти

При определени условия амикацинът показва ототоксични и/или нефротоксични ефекти. Бъбречно увреждане се наблюдава нечесто при пациенти, лекувани с амикацин, и обикновено е обратимо при спиране на медикамента.

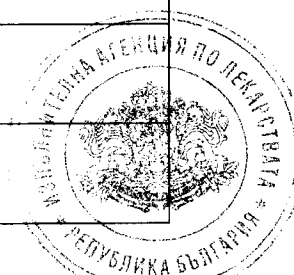
Важна забележка за лечението:

Повечето увреждания на бъбреците и слуха поради неврологични ефекти може да се избегнат с наблюдение и предпазни мерки. трябва да се контролират бъбречният статус, а също слухът и равновесието преди, по време и след лечението. Трябва да се поддържат адекватна хидратация и образуване на урина. Трябва да се проследява концентрацията на медикамента в серума при пациенти с особен риск и съответно да се коригира дозата (вж. точка 4.2).

Нежеланите реакции, считани поне възможно свързани с лечението, са изброени по-долу по системно-органи класове и абсолютна честота. Следните термини са използвани, за да се класифицира появата на нежелани ефекти:

- 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).

<i>Инфекции и инфестации:</i>	
Редки:	Супраинфекция или колонизация (с резистентни микроби или дрождеподобни гъби)
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	
Редки:	анемия, левкопения, гранулоцитопения, тромбоцитопения, еозинофилия
<i>Нарушения на имунната система:</i>	
Редки:	Реакции на свръхчувствителност ³
Много редки:	Анафилактичен шок (изолирани случаи)
Неизвестни	Кръстосана алергия между аминокликозидите
<i>Нарушения на метаболизма и храненето:</i>	
Редки:	Хипомагнезиемия
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Нечести:	Световъртеж ¹ , вертиго ¹
Редки:	Главоболие, мигрена, парестезия, тремор
<i>Нарушения на очите:</i>	
Нечести:	Нистагъм ¹
<i>Нарушения на ухото и лабиринта:</i>	
Нечести:	Тинитус ¹ , заглъхване на ушите ¹ , нарушен слух ¹
Много редки:	Глухота ¹ (изолирани случаи)
<i>Съдови нарушения:</i>	
Редки:	Хипотензия
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения:</i>	
Редки:	Потискане на дихателната функция
Много редки:	Дихателна парализа ⁴ (изолирани случаи)
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Нечести:	Гадене ¹
Редки:	Повръщане



<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Редки:	Кожен обрив, екзантем, сърбеж, уртикария (реакции на свръхчувствителност) ³
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:</i>	
Редки:	Артралгия
Много редки:	Нервномускулна блокада
<i>Нарушения на бъбреците и никочните пътища:</i>	
Нечести:	Увреждане на бъбречните тубули ² , бъбречно увреждане ²
Много редки:	Токсична нефропатия, остра бъбречна недостатъчност
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение:</i>	
Редки:	Повишаване на температурата, свързано с медикамента ³
<i>Изследвания:</i>	
Редки:	Повишена аспартат аминотрансфераза, повишена аланин аминотрансфераза, повишена алкална фосфатаза (леко и преходно)

Допълнителна информация за конкретни нежелани ефекти

- (1) Тези ефекти са наблюдавани особено когато е превишена препоръчителната доза, при лечение, което е продължило по-дълго от 10 дни, или когато дозата не е адекватно намалена при пациенти с нарушена бъбречна функция. Първоначалните симптоми на вестибуларни нарушения са световъртеж, гадене и повръщане. При клиничен преглед често се открива нистагъм. Вестибуларните нарушения са обратими в почти всички случаи. Първите симптоми на нарушение на кохлеарната функция често включват загуба на перцепцията за високи тонове ($\geq 4,000$ херца), която предшества загубата на слуха и се открива само при аудиометрия.
- (2) Друг нечест нежелан ефект е увреждането на бъбречните тубули с бъбречно нарушение. Механизмът на бъбречното увреждане включва натрупване на лизозоми, инхибиране на фосфолипазата и некроза на тубуларните клетки след повтарящо се приложение на амикацин. Еднократното дозиране през деня може да намали риска от нефротоксичност. Бъбречното увреждане е обратимо в различна степен, но обостря риска от натрупване, който може да усилва ототоксичните ефекти. Възможни са повишаване на концентрацията на серумния креатинин, наличие на албумин, червени и бели кръвни клетки или цилиндри в урината, уремия и олигурия.
- (3) Редки нежелани събития са реакциите на свръхчувствителност, като екзантем, сърбеж, копривна треска и повишаване на температурата, предизвикано от медикамента.
- (4) В редки случаи, ако интравенозната инфузия на медикамента е прекалено бърза, дихателната функция може да бъде сериозно потисната. В изолирани случаи това може да доведе до дихателна парализа, като рискът съществува и когато амикацинът се прилага в комбинация с анестезия и мускулни релаксанти (вж. точка 4.5).

4.9 Предозиране

Предозирането може да предизвика нефротоксичност, ототоксичност или куаризиращ ефект (нервномускулна блокада).

Лечение

В случай на предозиране или токсични реакции, инфузията на амикацин трябва да бъде спряна и, ако е необходимо, може да се приложи форсирана диуреза, за да се ускори отстраняването на амикацина от кръвта. Перитонеалната диализа или хемодиализата може да помогнат да се елиминира амикацинът, който се натрупва в кръвта. Хемодиализата е по-ефективна отколкото перитонеалната диализа за отстраняване на амикацина от кръвта.

При новородени може да се има предвид обменно кръвопреливане, но трябва да бъде потърсено експертно мнение преди да се приложи такава мярка.

За неутрализиране на куаризиращия ефект са показани калциеви соли. При дихателна парализа може да е необходима 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 amino-хидроксипутирова киселина при C-1-аминогрупата на 2-деоксистрептаминовия остатък.

Начин 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 следантибиотичен ефект и . Следантибиотичният ефект дава възможност за удължаване на интервала на дозиране без загуба на ефикасност срещу повечето грам-отрицателни бацили.

Механизъм(ми) на резистентност

Резистентността към амикацин може да се появи по следните механизми:

- Ензимно деактивиране: Ензимно 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.

Появата на резистентност по време на лечение е необичайна. Съществува частична кръстосана резистентност между амикацина и другите аминогликозидни антибиотици.

Гранични стойности

Според EUCAST за амиакцини са приложими следните гранични стойности:

Организъм	Гранични стойности според EUCAST (mg/l)	
	S ≤	R >
<i>Enterobacteriaceae</i> ; <i>Pseudomonas</i> , <i>Acinetobacter</i> и <i>Staphylococcus</i>	8	16
Липсват видово- свързани гранични стойности*	8	16

*Те се базират главно на серумната фармакокинетика.



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> (MSSA)
Coagulase negative <i>staphylococci</i> (MSCNS)
Аеробни грам-отрицателни микроорганизми
<i>Aeromonas spp.</i>
<i>Campylobacter spp.</i>
<i>Citrobacter freundii</i>
<i>Citrobacter koseri</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Haemophilus influenzae</i> ^s
<i>Francisella tularensis</i>
<i>Klebsiella oxytoca</i>
<i>Morganella morganii</i>
<i>Proteus mirabilis</i>
<i>Proteus vulgaris</i>
<i>Providencia rettgeri</i>
<i>Providencia stuartii</i>
<i>Salmonella enterica</i>
<i>Serratia liquefaciens</i>
<i>Shigella spp.</i>
<i>Yersinia enterocolitica</i>
<i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
Атипични бактерии
<i>Mycobacterium spp.</i>

Видове, за които придобитата резистентност може да бъде проблем
Аеробни грам-положителни микроорганизми
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA) ⁺
коагулазо-отрицателни стафилококи
Аеробни грам-отрицателни микроорганизми
<i>Acinetobacter spp.</i>
<i>A. baumannii</i>
<i>Enterobacter aerogenes</i>
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>



<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ¹
<i>Serratia marcescens</i>

Организми с вродена резистентност
Аеробни грам-положителни микроорганизми
<i>Enterococci</i>
<i>Streptococci</i>
- Пиогени група А
- Група В, С, G
- <i>S. pneumoniae</i>
Аеробни грам-отрицателни микроорганизми
<i>Burkholderia cepacia</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
Анаероби
<i>Bacteroides spp.</i>
<i>Clostridium perfringens</i>
<i>Clostridium difficile</i>
<i>Prevotella spp.</i>
Други микроорганизми
<i>Chlamydia spp.</i>
<i>Chlamydophila spp.</i>
<i>Mycoplasma spp.</i>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>

⁵ Естествената чувствителност на повечето изолати е в рамките на междинния диапазон.

¹ Честотата на резистентност на изолатите от специални групи пациенти, напр. пациенти с кистична фиброза, е $\geq 10\%$.

Съкращения:

MSSA = Метицилин-чувствителен *Staphylococcus aureus*,

MSSA = Метицилин-резистентен *Staphylococcus aureus*,

MSCNS = Метицилин-чувствителен коагулазо отрицателен стафилокок

⁺ Висока честота на резистентност ($> 50\%$) е наблюдавана в една или повече области в рамките на ЕС.

Други забележки:

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

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

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 или недоносени или новородени бебета.

Приложението на доза 7,5 mg/kg чрез непрекъснатата 30-минутна интравенозна инфузия води до серумна концентрация 38 $\mu\text{g/ml}$ в края на инфузията. При здрави доброволци приложението на доза 15 mg/kg чрез непрекъснатата 30-минутна интравенозна инфузия води до серумна концентрация приблизително 77 $\mu\text{g/ml}$ в края на инфузията и 47 $\mu\text{g/ml}$ и 1 $\mu\text{g/ml}$, 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 $\mu\text{g/ml}$ в края на инфузията и 5,4 $\mu\text{g/ml}$ и 1,3 $\mu\text{g/ml}$, 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.

Разпространение:



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 нарастне 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.

Амикацинът може да се елиминира чрез хемодиализа и с по-малка скорост чрез перитонеална диализа. В зависимост от метода за диализа 50% (диапазон 29%–81%) или 40%–80% от приложената доза се отстраняват, съответно в рамките на четири или 8 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 (<2000, 2000-3000 и >3000g). Амикацинът е приложен интрамускулно и/или интравенозно в доза 7,5 mg/kg. Клирънсът при новородени >3000 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

При изпитвания за токсичност при повторно дозиране главните ефекти са нефротоксичност и ототоксичност.

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

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 аминоглокозидите.

